

ISSN 2411-9164

КЛІНІЧНА
АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC JOURNAL

**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**

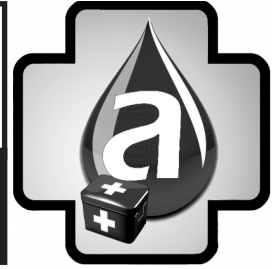


№ 2 (6)
2015



Засновано у 2012 році

КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та **ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**
Clinical Anesthesiology
& Intensive Care



Засновники

Одеський національний медичний університет

Громадська організація «Одеське науково-практичне товариство гемостазіологів, анестезіологів і реаніматологів»

Головний редактор академік НАМН України В. М. Запорожан

Заступник головного редактора О. О. Тарабрін

Відповідальний секретар С. С. Щербаков

Редакційна колегія

О. О. Буднюк, В. Є. Вансович, А. С. Владика, Д. Г. Гавриченко, Л. С. Годлевський, В. Г. Дубініна, Б. С. Запорожченко, Ю. І. Карпенко, Ф. І. Костев, Ч. М. Самама (Париж, Франція), В. В. Суслов (Київ, Україна), Ю. В. Сухін, О. О. Тарабрін (*заступник головного редактора*), Р. О. Ткаченко (Київ, Україна), С. С. Щербаков (*відповідальний секретар*)

Редакційна рада

М. А. Георгіянц — Харківський національний медичний університет (Харків, Україна), Ф. С. Глумчер — Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Київ, Україна), С. М. Гриценко — Запорізька медична академія післядипломної освіти (Запоріжжя, Україна), К. Вернер — Університетська клініка (Майнц, Німеччина), Ю. Ю. Кобеляцький — Дніпропетровська державна медична академія (Дніпропетровськ, Україна), К. М. Лебединський — Північно-Західний державний медичний університет ім. І. І. Мечникова (Санкт-Петербург, Росія), Х. В. Ллау — Католицький університет Валенсії «Сан Вісент Мартір» (Валенсія, Іспанія), Й. Надставек — Університетська клініка Бонна (Бонн, Німеччина), П. Пелозі — Університет Інсубрія (Варезе, Італія), Я. М. Підгірний — Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (Львів, Україна), І. І. Тігов — Івано-Франківський національний медичний університет (Івано-Франківськ, Україна), І. І. Тютрін — Сибірський державний медичний університет (Томськ, Росія), Л. В. Усенко — Дніпропетровська державна медична академія (Дніпропетровськ, Україна), В. І. Черній — Донецький національний медичний університет (Красний Лиман, Україна), Є. Чумаченко — Госпітальний центр Євро-Сейн (Париж, Франція), С. Шандру — Державний медичний та фармацевтичний університет ім. Н. Тестеміцану (Кишинів, Молдова), Є. М. Шифман — науковий центр акушерства, гінекології та перинатології імені академіка В. І. Кулакова (Москва, Росія)



Засновано у 2012 році
КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ
та ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ
**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



Науковий журнал
Виходить двічі на рік

№ 2 (6) 2015

**Зміст
Contents**

**Оригінальні дослідження
Original Researches**

- Continuous-Wave Near-Infrared Spectroscopy
is not Related to Brain Tissue Oxygen Tension
*Thomas Kerz, Christian Beyer, Alexandra Huthmann,
Darius Kalasauskas, Amr Nimer Amr, Stephan Boor, Stefan Welschehold*
Непрерывная ближняя инфракрасная спектроскопия
не связана с напряжением кислорода в мозговой ткани
*Т. Керц, К. Бейер, А. Хутман, Д. Калазаускас,
А. Н. Амр, С. Боор, С. Уелисхолд* 4
- Venous Thromboembolism Prophylaxis: a European Perspective
Charles Marc Samama
Профілактика венозного тромбоемболізму: європейська перспектива
Чарльз Марк Самамма 16
- Role of Ultrasound Monitoring in Critically Ill Neonates
E. V. Grigorev, A. V. Ivanova, A. V. Golomidov, O. V. Bessonova, A. E. Furman
Возможности ультразвукового мониторинга
у новорожденных детей в критическом состоянии
Е. В. Григорьев, А. В. Иванова, А. В. Голомидов, О. В. Бессонова, А. Э. Фурман..... 20
- Сучасні підходи до вибору антибіотикотерапії
шпитальної хірургічної інфекції, яка спричинена *Acinetobacter Baumannii*
*О. М. Нестеренко, Ю. В. Щербина, І. М. Бойцун, О. М. Харченко,
Г. Г. Сихарулідзе, О. О. Нестеренко, І. О. Нестеренко, Т. І. Воробйова*
Contemporary Approaches to the Choice of Antibiotic Therapy of
Nosocomial Surgical Infections Caused by *Acinetobacter Baumannii*
*О. М. Nesterenko, Yu. V. Shcherbina, I. M. Boytsun, O. M. Kharchenko,
H. G. Sikharulidze, O. O. Nesterenko, I. O. Nesterenko, T. I. Vorobiova* 28



Одеса
Одеський медуніверситет
2015

© Журнал «Клінічна анестезіологія
та інтенсивна терапія. Clinical Anesthesiology
and Intensive Care», 2015

Ліберальна vs рестриктивна технології інфузійної терапії у хворих на ранній стадії гострого панкреатиту: клініко-економічне обґрунтування

Я. М. Підгірний, Б. Я. Підгірний

Liberal vs Restrictive Technology of Infusion Therapy in Patients on the Early Stages of Acute Pancreatitis: the Clinical and Economic Substantiation

Ya. M. Pidgirnyu, B. Ya. Pidgirnyu 37

Цель-ориентированная коррекция гемостаза

в кардиохирургии — изменение трансфузиологической стратегии?

О. Л. Барбараш, Е. В. Фанаскова, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич

Goal-Directed Hemostatic Therapy in Cardiac Surgery —

Changes in Transfusion Strategy?

O. L. Barbarash, E. V. Fanaskova, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich..... 45

Можливості корекції глутаматної ексайтотоксичності

у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою

В. І. Черній, Г. А. Городник, І. А. Андропова, К. В. Назаренко, Т. В. Черній

The Correction of Glutamate Excitotoxicity in Patients with Severe Head Injury

V.I. Cherniy, G. A. Gorodnik, I. A. Andronova, K. V. Nazarenko, T. V. Cherniy 54

Вплив віку на ступінь післяопераційної когнітивної дисфункції

у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій

Є. О. Баусов, Ю. В. Волкова, М. О. Долженко

The Influence of Age on the Severity of Postoperative Cognitive Dysfunction in

Geriatric Patients after Emergency Abdominal Operations

Ye. O. Bausov, Yu. V. Volkova, M. O. Dolzhenko..... 67

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у дітей з «ціанотичними»

вродженими вадами серця після проведення паліативних оперативних втручань

В. М. Лазанюк, В. І. Босенко, О. В. Туренко, К. П. Кірпічнікова

Prevention of Thromboembolism in Children with “Cyanotic” Congenital Heart

after Palliative Surgery

V. M. Lazanyuk, V. I. Bosenko, O. V. Turenko, K. P. Kirpichnikova..... 75

Проблеми анестезіології та інтенсивної терапії

Problems of Anesthesiology and Intensive Care

Порушення функції центральної нервової системи після операцій

зі штучним кровообігом у пацієнтів з низькою фракцією викиду

лівого шлуночка. Аналіз клінічного досвіду

І. М. Кузьмич, Б. М. Тодуров, О. О. Тарабрін, І. В. Чухліб,

О. В. Зеленчук, А. П. Занько

Dynamics of Secondary Pulmonary Hypertension after Cardiac Surgical

Procedures in Patients with Low Left Ventricular Ejection Fraction

I. M. Kuzmich, B. M. Todurov, O. O. Tarabrin, I. V. Tchukhleb,

O. V. Zelenchuk, A. P. Zanko 82

Сепсис-асоційована енцефалопатія у формуванні синдрому поліорганної

недостатності у хворих із тяжким сепсисом і септичним шоком

Л. О. Мальцева, Д. В. Базиленко

Sepsis-Associated Encephalopathy in Forming a Syndrome of Polyorganic

Insufficiency of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock

L. O. Maltseva, D. V. Bazylenko..... 91

**Авторам
To authors**

Правила підготовки статей до журналу
«Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» 98

The Manual of the Article Style
for “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal 101

Наказом Міністерства освіти і науки України № 747 від 13.07.2015 р.
журнал включено до переліку видань, в яких можуть публікуватися
основні результати дисертаційних робіт з медицини.

*Друкуються за рішенням Вченої ради
Одеського національного медичного університету.
Протокол № 5 від 24.12.2015 р.*

Klinična anesteziologija ta intensivna terapija. Clinical Anes-
thesiology and Intensive Care [Text] : science journal / founders the
Odessa National Medical University, Public Organization “The
Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthe-
siology and Intensive Care”. – 2012 ; Odessa : ONMedU, 2015.

2015 N 2 (6). – 150 copies.

ISSN 2411-9164

**Журнал «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.
Clinical Anesthesiology and Intensive Care» № 2 (6) 2015 р.
ISSN 2411-9164. Передплатний індекс 86806.**

Адреса редакції
65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефон
(097) 253-42-56

E-mail
aicjournal@gmail.com

Web-caim
aicjournal.com.ua

Редактор випуску В. М. Попов
Літературні редактори і коректори
А. А. Гречанова, І. К. Каневський, Р. В. Мерешко,
О. В. Сидоренко, О. В. Титова, К. М. Цвігун
Художній редактор А. В. Попов
Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет
В. М. Попов, А. В. Попов
Поліграфічні роботи
М. Р. Мерешко, Л. В. Титова

Журнал зареєстровано Державною реєстраційною службою України.
Свідоцтво про реєстрацію КВ № 19036-7916Р. Підписано до друку 29.12.2015.
Формат 70x100/16. Папір офсетний. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 150. Зам. 1865.
Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

UDC 612.135:616-009:616-001

Thomas Kerz, Christian Beyer, Alexandra Huthmann², Darius Kalasauskas,
Amr Nimer Amr, Stephan Boor¹, Stefan Welschhold

**CONTINUOUS-WAVE NEAR-INFRARED
SPECTROSCOPY IS NOT RELATED TO
BRAIN TISSUE OXYGEN TENSION**

*Department of Neurosurgery, University Medical Center,
Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany,*

¹ *University Medical Center, Institute of Neuroradiology,
Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany,*

² *Ludmillenstift, Meppen, Germany*

УДК 612.135:616-009:616-001

Т. Керц, К. Бейер, А. Хутман, Д. Калазаускас, А. Н. Амр, С. Боор, С. Уел-
шехолд

**НЕПРЕРЫВНАЯ БЛИЖНЯЯ ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ
НЕ СВЯЗАНА С НАПРЯЖЕНИЕМ КИСЛОРОДА В МОЗГОВОЙ ТКАНИ**

Актуальность. Ближняя инфракрасная спектроскопия используется для церебрального мониторинга, особенно при кардиохирургических вмешательствах. Она получила признание в качестве церебрального мониторинга, хотя есть данные, показывающие ее неполную обоснованность.

Цель нашего исследования — определить корреляцию инвазивного определения кислорода в мозговой ткани (Pt_iO₂) с соответствующими значениями ближней инфракрасной спектроскопии (сатурация кислорода крови, rSO₂). Также исследовалась способность ближней инфракрасной спектроскопии определять ишемические процессы при Pt_iO₂ < 15 mmHg.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 11 пациентов с инвазивным мониторингом уровня кислорода в мозговой ткани, которым проводилась ближняя инфракрасная спектроскопия. Было определено отсутствие корреляции показателя инвазивного уровня кислорода в мозговой ткани с соответствующими значениями ближней инфракрасной спектроскопии. Изменение сатурации кислорода крови сопоставимо с «подбрасыванием монеты» в определении ишемии головного мозга, когда уже идентифицированы общепринятые признаки ишемии головного мозга: уровень кислорода в мозговой ткани, определенный инвазивным методом, был < 15 mmHg.

Результаты. Ближняя инфракрасная спектроскопия является методом, непригодным для идентификации мозговой ишемии, определенной инвазивным измерением кислорода в мозговой ткани < 15 mmHg. Исследование показало отсутствие корреляции между сатурацией кислорода крови и уровнем кислорода в мозговой ткани.

Выводы. Ближняя инфракрасная спектроскопия не может использоваться в качестве индикатора церебральной ишемии.

Ключевые слова: ближняя инфракрасная спектроскопия, уровень кислорода в мозговой ткани, церебральная травма, субарахноидальное кровоизлияние, смерть мозга.

UDC 612.135:616-009:616-001

Thomas Kerz, Christian Beyer, Alexandra Huthmann, Darius Kalasauskas, Amr Nimer Amr, Stephan Boor, Stefan Welschhold

CONTINUOUS-WAVE NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY IS NOT RELATED TO BRAIN TISSUE OXYGEN TENSION

Actuality. Near-infrared spectroscopy (NIRS) has gained acceptance for cerebral monitoring, especially during cardiac surgery, though there are few data showing its validity.

Aim. We therefore aimed to correlate invasive brain tissue oxygen measurements (PtiO₂) with the corresponding NIRS-values (regional oxygen saturation, rSO₂). We also studied whether NIRS was able to detect ischemic events, defined as a PtiO₂-value of <15 mmHg.

Materials and methods. Eleven patients were studied with invasive brain tissue oxygen monitoring and continuous-wave NIRS. PtiO₂-correlation with corresponding NIRS-values was calculated. We found no correlation between PtiO₂ — and NIRS-readings. Measurement of rSO₂ was no better than flipping a coin in the detection of cerebral ischemia when a commonly agreed ischemic PtiO₂ cut-off value of <15 mmHg was chosen.

Results. Continuous-wave-NIRS (CW-NIRS) was unable to reliably detect ischemic cerebral episodes, defined as a PtiO₂ value <15 mmHg. Displayed NIRS-values did not correlate with invasively measured Pti₂-values.

Conclusion. CW-NIRS should not be used for the detection of cerebral ischemia.

Key words: near-infrared spectroscopy, brain oxygen tension, brain trauma, subarachnoid haemorrhage, brain death.

1. Purpose

Cerebral monitoring is commonly used in unconscious patients with brain pathology, to warn of otherwise undetectable adverse events. Even though intracranial pressure (ICP) monitoring in the patient with traumatic brain injury (TBI) is considered by many to be standard of care, the actual guidelines from the Brain Trauma Foundation only make a level 2 recommendation [1]. The same guidelines rate brain tissue oxygen monitoring (PtiO₂) as a level 3 recommendation. While there are no randomized studies on the effect of PtiO₂-targeted therapy in patients with TBI or subarachnoid haemorrhage (SAH), a recent Phase 2 study [2] and several retrospective studies have demonstrated that PtiO₂-monitoring can reduce mortality and improve 6-months outcome after TBI [3]. It would be ideal to be able to monitor brain oxygenation noninvasively, and some have recommended near-infrared spectroscopy (NIRS, or rSO₂, the regional oxygen saturation) for this purpose. There is considerable debate about the reliability of this technique, however, as some researchers have reported a positive correlation between the two methods [4; 5] whereas others have found NIRS useless in the detection of vasospasm [6] or generally uninterpretable because of significant extracerebral influences on the cerebral signal [7]. To complicate things further, different types of NIRS systems exist on the market and their data cannot be used interchangeably [8].

We therefore aimed to correlate invasive brain tissue oxygen measurements, which can be considered reasonably reliable, with the corresponding rSO₂-values, in a series of critically ill neurointensive care patients, to determine the clinical usefulness of the NIRS

technique in these patients. More specifically, we studied whether NIRS was able to reliably detect ischemic events, defined as a PtiO₂-value of <15 mmHg [1].

2. Methods

The primary endpoint of this prospective, unblinded study was the correlation of PtiO₂-values with rSO₂-readings. We studied 11 adult patients, aged (54.4±14.9) years (range 29–79), admitted to our neurosurgical intensive care unit between January 2010 to December 2012. There were 7 females and 4 male patients, of whom one patient suffered from TBI and 10 patients from subarachnoid haemorrhage (SAH). Further patient characteristics are presented in Table 1.

Patients were included if they were intubated and ventilated after a neurological injury, and invasive neuromonitoring had been inserted according to the clinical judgement of the neurointensivist. All patients had PtiO₂ measured by Licox probes through an Integra™ Licox double lumen bolt (Integra LifeSciences, Ratingen, Germany) with simultaneous intracranial pressure (ICP) measurements by a Neurovent-P probe (Raumedic, Muenchberg, Germany). The catheter was connected to an electronic patient data management system (PDMS) using a Licox® PMO Box [9]. All probes were inserted frontally on either the right or left side (see Table 1). In patients with SAH, probes were inserted into the side mostly affected by vasospasm as seen in CT-angiography or in digital subtraction angiography. In the patient with TBI and brain swelling, the right side was chosen. In order to achieve reliable readings, a stability period of 2 h was allowed before PtiO₂-readings were recorded. Data were stored in the PDMS and later downloaded into an Excel data sheet for analysis.

rSO₂-values were recorded using a two-channel NONIN Equanox™ Model 7600 oximeter [10] and later downloaded into an Excel sheet through eVISION Data Management Software (NONIN Medical Inc). One EQUANOX™ Classic Plus Sensor was ap-

Table 1

Patient characteristics

CaseNo.	Age (years), sex	Intracranial pathology	PtiO ₂ monitor side	Operative intervention	DIND	Brain death
1	55, F	SAH	Right	EVD,coiling	No	No
2	40, M	TBI	Right	None	—	Yes
3	50, F	SAH	Right	EVD, coiling	No	No
4	79, F	SAH	Right	EVD, clipping	Yes	No
5	43, F	SAH	Left	EVD, clipping	Yes	No
6	73, F	SAH	Right	EVD, clipping	Yes	No
7	67, M	SAH	Right	EVD, coiling	Yes	No
8	29, F	SAH	Right	EVD, clipping	Yes	No
9	55, M	SAH	Left	Coiling+clipping	Yes	No
10	53, M	SAH	Left	EVD, clipping	Yes	Yes
11	51, F	SAH	Right	EVD, coiling	Yes	Yes

Note. DIND delayed ischemic neurological deficit (as defined by [1]).

plied to each side of the forehead and data stored as rSO₂left or rSO₂right according to the side. The internal clocks of the PDMS and the oximeter were synchronized in order to allow analysis at identical time points. Correct time synchronization was checked every 24 h throughout the study period. rSO₂- and PtiO₂-values were recorded every minute.

2.1 Statistics

Normality of all data was evaluated using a Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors *p* values.

Cohen's kappa coefficient (κ) was calculated for PtiO₂ and rSO₂. Spearman's rank correlation coefficient (*r*) was calculated for every individual patient. Receiver-operator-curves (ROC) were calculated for all PtiO₂-rSO₂-data with a PtiO₂-cut-off of <15 mmHg. All calculations were performed using SPSS 22 (IBM Corp., Ehningen, Germany).

3 Results

While there were no technical problems with PtiO₂ readings, only 73.7% of all rSO₂right readings were considered to be valid (any numerical value >0), and only 83.6% of all rSO₂left (Fig. 1).

Overall, there were 14,906 time points in the 10 patients where both PtiO₂ and either rSO₂right or rSO₂left were recorded. In patient No. 10, no paired data for PtiO₂ and rSO₂ were available. Correlation coefficients for PtiO₂ and rSO₂ are displayed in Table 2 where all PtiO₂ values are referred to ipsilateral rSO₂ values.

Correlations calculated for ipsilateral sides except in pat. 6 (calculated for contralateral side due to insufficient number of ipsilateral data)

In patient No. 6 the contralateral side only was analyzed, as there were insufficient data for the ipsilateral side. In patient No. 2 (who progressed to brain death) only PtiO₂

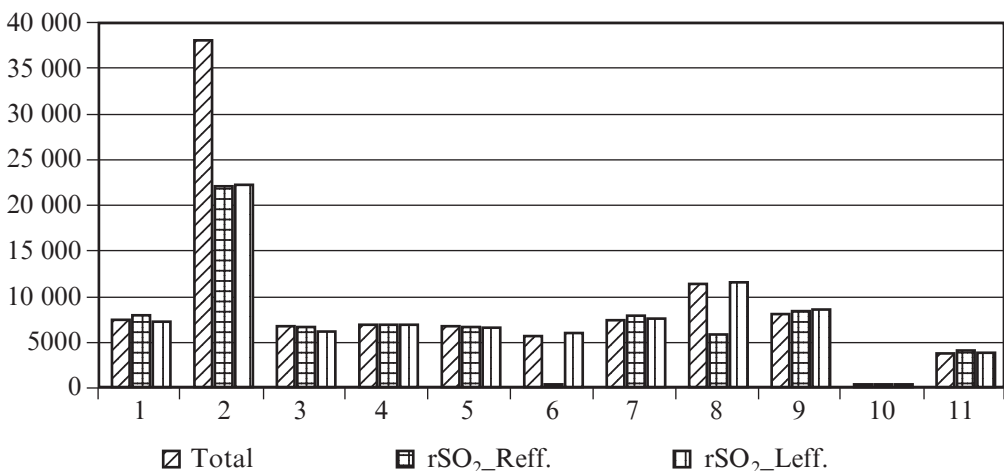


Fig. 1. Total rSO₂ time points and effective readings in 11 patients: Total — Total number of time points that were stored in the Oximetermemory; rSO₂_R eff./rSO₂_L eff. — rSO₂-readings with any numerical value >0. Pat. No. 6 did not show right frontal readings. Pat. No. 10 had no paired PtiO₂-rSO₂ readings and is not displayed

Table 2

**Correlation coefficients of
PtiO₂ and rSO₂**

Pat	No. of measurements	Spearman's r (p value)	Cohen's kappa (p value)
1	166	0.07 (.08)	0(.0)
2	85	0.60 (.06)	0 (.0)
3	5	0.95 (.04)	-0.9 (.08)
4	125	-0.26 (.07)	0 (.0)
5	120	0.86 (.02)	0 (.0)
6	87	-0.12 (.13)	0 (.0)
7	7275	0.22 (.01)	0 (.0)
8	5546	0.44 (.01)	0 (.0)
9	189	0.05 (.08)	0 (.0)
11	1131	0.33 (.03)	0 (.0)

Note. Correlations calculated for ipsilateral sides except in pat. 6 (calculated for contralateral side due to insufficient number of ipsilateral data).

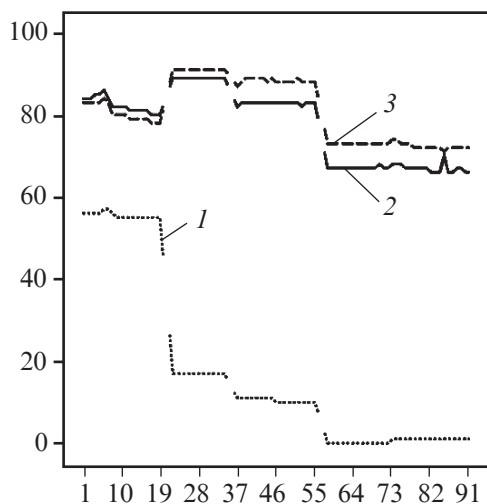


Fig. 2. PtiO₂, rSO₂-R and rSO₂-L in patient No. 2, evolving to braindeath. 85 common time points are displayed on the X-axis. Y-axis represents mmHg (PtiO₂) or percent of saturation (rSO₂right and rSO₂left). Line interruptions due to missing common time points. Overall time represented 59 h. Intracerebral circulatory arrest confirmed with CT-angiography (Fig. 3)

displayed values indicative of brain tissue ischemia (Fig. 2).

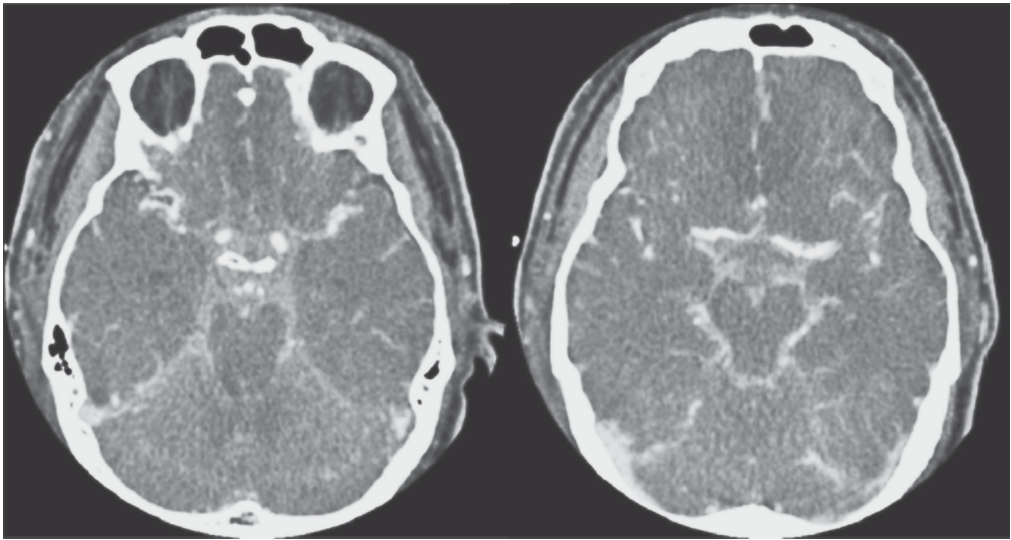
The absence of intracranial blood flow was con-firmed by CT-angiography in this patient (Fig. 3).

Patient No. 10 also progressed to brain death, but there were no paired time points for PtiO₂ and rSO₂. Patient No. 11 became brain dead only 5 days after removal of the PtiO₂ probe, so only the data obtained before this time point were analyzed. Figures 4 and 5 show PtiO₂-rSO₂ scatter plots for all data with PtiO₂ <21 mmHg versus rSO₂right or rSO₂-left, illustrating graphically the lack of correlation between ischemic values of PtiO₂ (<15 mmHg) and rSO₂-readings. Figure 6 shows the receiver-operating curves for rSO₂ detecting ischemia (a PtiO₂ <15 mmHg).

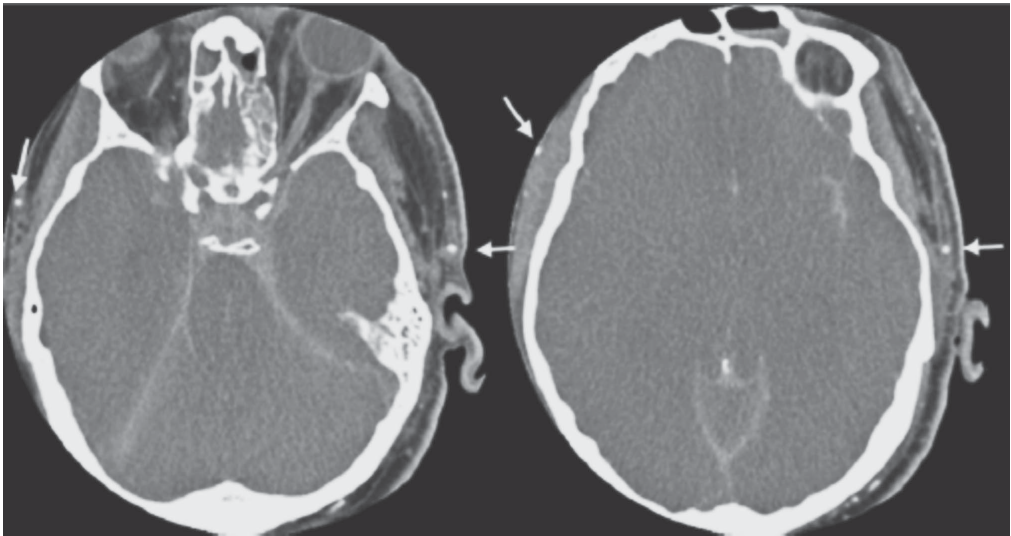
4. Discussion

PtiO₂ monitoring has been adopted widely, but has only recently been studied in a Phase 2-trial [11]. A treatment protocol guided by both ICP and PtiO₂ reduced the duration of brain tissue hypoxia, but there were no statistically significant differences in mortality or clinical outcomes. A phase 3 study has been planned by the same researchers [2]. Some clinicians consider PtiO₂ measurements to represent the product of CBF and the cerebral arteriovenous oxygen content difference, thereby being more indicative of brain tissue oxygen diffusion than of oxygen delivery [12].

Several studies have suggested that cerebral oxygenation could also be monitored with bifrontal NIRS which would avoid the need for an intracranial probe. NIRS measures the proportion of light that is returned over a wide range of optical wavelengths. The return signal is then plotted as a graph of absorbance at different wave-lengths called a spectrum. Manufacturers of NIRS machines claim cerebral tissue accuracy of 45-95% [13] without defining against what standard this accuracy has been tested.



a



b

Fig. 3. CT-Angiography in patient No. 2. CT-angiography a taken 20 h before start of time period as shown in Fig. 2, showing preserved cerebral circulation and b 40 min after last time point in Fig. 2, displaying intracerebral circulatory arrest. Arrows mark contrast media signal in the superficial temporal arteries, proving correct injection of contrast media

NIRS is supposed to monitor hemoglobin oxygen saturation within the microvasculature [14].

In clinical practice, both modalities are used for monitoring of cerebral oxygenation. Although the vast majority of NIRS studies claim to measure cerebral oxygenation, a Pubmed database search including the keywords “near infrared spectroscopy”, “brain

tissue oxygenation” and “adult” yielded 184 references with only 4 reporting of simultaneous measurements of PtiO₂ and NIRS values. One study concluded that there was no correlation between the parameters [15] while a second study found only a weak correlation and did not account for patients in the hypoxic-ischemic range [16]. Brawansky et al. [4] described a significant correlation between both PtiO₂ and NIRS, but patients in the hypoxic range of PtiO₂ were also excluded in their study. Leal-Noval et al. [5] found that rSO₂ could detect moderate intracerebral hypoxia (PtiO₂ <16 mmHg) with only low accuracy and severe hypoxemia (PtiO₂ <12 mmHg) with moderate accuracy, with a positive likelihood ratio of 5.3 and an area under curve of 0.82. There was a high rate of false-negative NIRS readings for severe hypoxemia (27%), and they concluded that NIRS should not be considered an acceptable substitute for PtiO₂ as it did not reflect invasive cerebral oxygenation.

All other 229 studies fail to report direct measurements of cerebral oxygenation and did not appear to account for possible extracranial influences. In a number of studies a surrogate endpoint was chosen (such as cardiovascular interventions), and better outcome in the group with NIRS-guided management was attributed to better cerebral oxygenation. Other studies compare indices of global oxygenation against rSO₂-data [17–19]. Better outcomes could be related to better systemic oxygenation, however, and not to changes in cerebral oxygen supply.

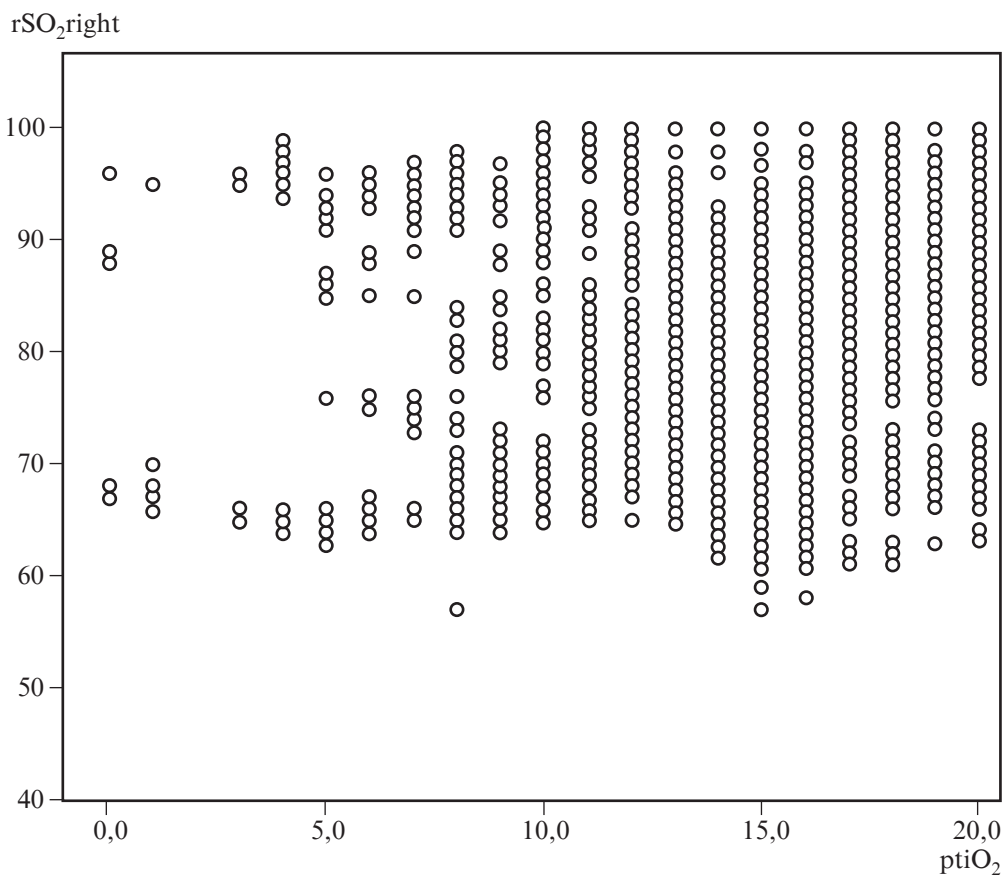


Fig. 4. Scatterplot for all data PtiO₂<21 mmHg–rSO₂ right

Our study was performed to clarify these issues. Our data demonstrate that there is no correlation between intracerebral oxygen tension measured invasively and a NIRS-derived assessment of oxygenation. Although we found acceptable values for Spearman's correlation in patients 2, 3, and 5, this was only significant in patient 3 where only 5 shared time points could be analyzed. Cohen's kappa coefficient, which is a more conservative measure of inter-rater variability, was zero or even negative in our patients, demonstrating no agreement between the two measurement modalities. Our data also demonstrate that rSO_2 was no better than flipping a coin for the detection of cerebral ischemia when a commonly agreed ischemic $PtiO_2$ -cut-off value of <15 mmHg was applied, as the ROC area under the curve was 0.539 for rSO_{2right} and 0.584 for rSO_{2left} (Fig. 5).

There are few other studies describing correlations between cerebral oxygenation measured by NIRS and other methods, and these do not provide evidence that NIRS reflects intracerebral oxygenation. Rosenthal et al. [20] used ultrasound-tagged NIRS and found a correlation between NIRS-measurements and jugular bulb venous oxygen saturation, but not between $PtiO_2$ and NIRS. As it is known that extracranial contamination accounts for up to 6.6% of blood in jugular bulb measurements [21], we would argue that there was significant extracranial contamination in their study, all the more so as con-

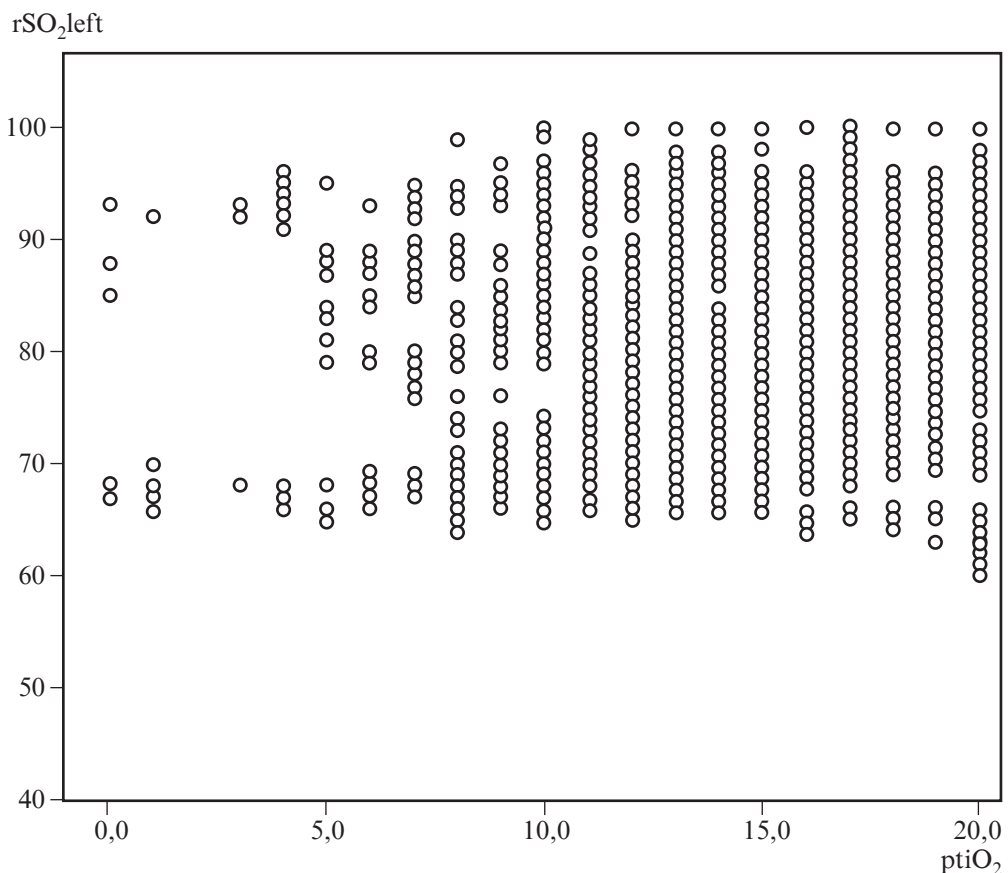


Fig. 5. Scatterplot for all data $PtiO_2 < 21$ mmHg- rSO_{2left}

tamination can only be avoided by catheter placement less than 2 cm out of the jugular bulb as well as by withdrawal rates of less than 2 ml/min [22]. Both of these factors were not reported in their paper but could contribute to invalid measurements. Furthermore, a prior study has shown that jugular bulb saturations (Sv_jO_2) do not correlate with $PtiO_2$ readings and are therefore not adequate for cerebral monitoring [23]. Other researchers have also reported NIRS and Sv_jO_2 to be only weakly correlated [24]. The study by Tausky et al. [25] reported a significant correlation between NIRS readings and CT-perfusion based cerebral blood flow (CBF), but does not provide a correlation coefficient and included only single-time measurements in a small number of patients with normal CBF. No further conclusions can therefore be drawn regarding the value of NIRS monitoring in critically ill patients.

Several studies have however already shown that NIRS readings do not reflect intracerebral oxygen status. Ogoh et al. [26] found that a decrease in rSO_2 after phenylephrine infusion was due to vasoconstriction in the extracranial vasculature rather than a decrease in cerebral oxygenation. Davie et al. [27] found that induction of extracranial hypoxia-ischemia by inflating a circumferential pneumatic head cuff resulted in a significant reduction in regional cerebral oxygen saturation measurements in all three NIRS devices studied.

The oxygen dissociation curve relates hemoglobin percentage saturation to the partial pressure of oxygen. The partial pressure of oxygen at which hemoglobin is 50% saturated, the $p50$, is 26.6 mmHg, and the cerebral ischemic oxygen partial pressure threshold is commonly agreed to be <15 mmHg [1]. The absolute value of $PtiO_2$ is lower than local venous oxygen tension, reflecting oxygen consumption by the tissues as oxygen diffuses. NIRS devices do not generate absolute oxygenation values, but reductions of more than 20 % from baseline have been hypothesized to represent ischemia. A correlation

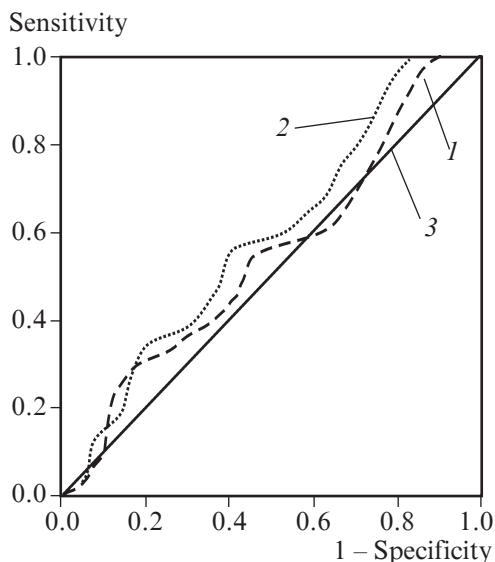


Fig. 6. Receiver-operating curve for $PtiO_2$ cut-off <15 mmHg. Area under the curve 0.539 (rSO_2 right) and 0.584 (rSO_2 left). $p < 0.000$: 1 — rSO_2 right; 2 — rSO_2 left; 3 — reference line

between both monitoring modalities can not be found, however.

Furthermore, in our study NIRS failed to identify an absence of intracranial blood flow in a brain-dead patient, which is extremely concerning given the marketing of these devices and the therapeutic decisions clinicians might infer from NIRS readings. In our patient, $PtiO_2$ oscillated between 0 and 1 mmHg, indicating an absence of perfusion which was confirmed by absent perfusion in the CT-angiography study. Other studies have also found $PtiO_2$ to indicate brain death reliably with a reading of 0 mmHg [28] while NIRS could not detect absent cerebral perfusion [29].

In our study, we deliberately did not use a standardized challenge (such as hyperventilation, hyperoxia, or modifying cerebral blood pressure) to test for a potential agreement between $PtiO_2$ and NIRS. Our hypothesis was that, if there was a true correlation between the 2 modalities, it should

be apparent in the clinical data without any provocation test, and especially so when the ischemic threshold has been passed. Physiological conditions were similar as both modalities were applied simultaneously, so we did not report on these data. The NIRS method used in our study was based on a continuous-wave NIRS-method (CW-NIRS) which is the simplest method of NIRS, based only on intensity alterations of the emitted light. How other, more sophisticated methods of NIRS such as frequency — (FD) or time-domain based measurements would perform, is open to speculation. A study comparing FD-NIRS in healthy volunteers and cadavers found a significant decrease of oxyhemoglobin in the cadaver group [30]. No data on the use of FD-NIRS have been reported in adult critical care, whereas the FD-NIRS technique may hold promise in the pediatric population [31]. NIRS may also be more reliable in the pediatric population for anatomical reasons, and circulatory arrest can be detected with a high sensitivity albeit low specificity in this age group [32]. Recent developments, such as diffuse correlation spectroscopy have been shown to be related to cerebral blood flow and may hold future promise [33]. Our study was conducted using the Equanox™ Model 7600 oximeter and it is possible that our results would have been different using another manufacturer's device, but since the underlying principles behind all CW-NIRS devices are the same, we consider this to be unlikely.

5. Conclusion

There was no correlation between rSO₂ measured by CW-NIRS, and invasively measured PtiO₂ values, in our cohort of 11 critically ill neurological patients. CW-NIRS was unable to detect ischemic cerebral episodes, defined as a PtiO₂ value <15 mmHg. CW-NIRS should not be used for the detection of cerebral ischemia.

Compliance with ethical standards

Ethical standard. The protocol for this study has been approved by the local ethics committee (Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz). Upon hospitalization, all patients or their proxies agree to the use of their anonymized data for scientific purposes by signing the admission contract. Individual patient consent was not required for this study. The study was performed in compliance with the Helsinki Declaration.

Funding and conflict of interest. There has been no funding for this study. We have no conflicts of interest to report.

REFERENCES

1. Brain Trauma Foundation, Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neuro-trauma*. 2007; 24Suppl 1: S37–44. doi: 10.1089/neu.2007.9990.
2. NCC 2014 Annual Meeting Highlights. <http://www.neurocriti.cicare.org/news/2014-annual-meeting-highlights> (2014). Accessed 05 July 2015.
3. Narotam P.K., Morrison J.F., Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg*. 2009; 111 (4): 672–82. doi: 10.3171/2009.4.JNS081150.
4. Brawanski A., Faltermeier R., Rothoerl R.D., Woertgen C. Comparison of near-infrared spectroscopy and tissue p (O₂) time series in patients after severe head injury and aneurysmal

subarachnoid hemorrhage. *J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22 (5): 605-11. doi: 10.1097/00004647-200205000-00012.

5. Leal-Noval S.R., Cayuela A., Arellano-Orden V., Marin-Caballeros A., Padilla V., Ferrandiz-Millon C., Corcia Y., Garcia-Alfaro C., Amaya-Villar R., Murillo-Cabezas F. Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (8): 1309-17. doi: 10.1007/s00134-010-1920-7.

6. Naidech A.M., Bendok B.R., Ault M.L., Bleck T.P. Monitoring with the Somanetics INVOS 5100C after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008; 9 (3): 326-31. doi: 10.1007/s12028-008-9077-8.

7. Sorensen H., Rasmussen P., Siebenmann C., Zaar M., Hvidtfeldt M., Ogoh S., Sato K., Kohl-Bareis M., Secher NH., Lundby C. Extra-cerebral oxygenation influence on near-infrared-spectroscopy-determined frontal lobe oxygenation in healthy volunteers: a comparison between INVOS-4100 and NIRO-200NX. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014 doi: 10.1111/cpf.12142.

8. Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. *Front Physiol.* 2014; 5: 93. doi: 10.3389/fphys.2014.00093.

9. Integra Life Science Corp. Neuromonitoring Catalogue. http://www.integralife.com/eCatalogs/Neuro-monitoring/Neuromonitoring%20Catalog%20NS897-10_09.pdf (2014). Accessed 16 Apr 2014.

10. NONIN Corp. EQUANOX™ Model 7600 regional oximeter system regional oximetry with EQUANOX Classic Plus Sensor. http://www.noninequanox.com/adult_system.aspx (2014). Accessed 16 Apr 2014.

11. Diaz-Arrastia R. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury (TBI) (BOOST 2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974259?term=boost?ti&rank=1> (2014). Accessed 14 May 2014.

12. Rosenthal G., Hemphill J.C. 3rd., Sorani M., Martin C., Morabito D., Obrist W.D., Manley G.T. Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2008; 36 (6): 1917-24. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181743d77.

13. Foresight Clinical Corner. CAS Medical Systems, Inc. <http://www.casmed.com/foresight-clinical-corner> (2014). Accessed 14 April 2014.

14. Scheeren T.W., Bendjelid K. Journal of clinical monitoring and computing 2014 end of year summary: near infrared spectroscopy (NIRS). *J Clin Monit Comput.* 2015; 29 (2): 217-20. doi: 10.1007/s10877-015-9689-4.

15. Buchner K., Meixensberger J., Dings J., Roosen K. Near-infrared spectroscopy—not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. *Zentralbl Neurochir.* 2000; 61 (2): 69-73.

16. McLeod A.D., Igielman F., Elwell C., Cope M., Smith M. Measuring cerebral oxygenation during normobarichyperoxia: a comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy, and jugular venous oximetry in head injury. *Anesth Analg.* 2003; 97 (3): 851-6.

17. MacLeod D.B., Ikeda K., Keifer J., Moretti E., Ames W. Validation of the CAS adult cerebral oximeter during hypoxia in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2006; 102 (S2): S162.

18. Bidd H., Tan A., Green D. Using bispectral index and cerebral oximetry to guide hemodynamic therapy in high-risk surgical patients. *Perioper Med.* 2013; 2 (1): 11. doi: 10.1186/2047-0525-2-11.

19. Rubio A., Hakami L., Munch F., Tandler R., Harig F., Weyand M. Noninvasive control of adequate cerebral oxygenation during low-flow antegrade selective cerebral perfusion on adults and infants in the aortic arch surgery. *J Card Surg.* 2008; 23 (5): 474-9. doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00644.x.

20. Rosenthal G., Furmanov A., Itshayek E., Shoshan Y., Singh V. Assessment of a noninvasive cerebral oxygenation monitor in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2014; 120 (4): 901-7. doi: 10.3171/2013.12.JNS131089.
21. Macmillan C.S., Andrews P.J. Cerebrovenous oxygen saturation monitoring: practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (8): 1028-36.
22. Gunn H.C.M.B., Lam A.M., Mayberg TS. Accuracy of continuous jugular bulb venous oximetry during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995; 7 (3): 174-7.
23. Gupta A.K., Hutchinson P.J., Al-Rawi P., Gupta S., Swart M., Kirkpatrick P.J., Menon D.K., Datta A.K. Measuring brain tissue oxygenation compared with jugular venous oxygen saturation for monitoring cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Anesth Analg.* 1999; 88 (3): 549-53.
24. Jeong H., Jeong S., Lim H.J., Lee J., Yoo K.Y. Cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy and jugular venous bulb oxygen saturation during arthroscopic shoulder surgery in beach chair position under sevoflurane-nitrous oxide or propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 2012; 116 (5): 1047-56. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825154d2.
25. Taussky P., O'Neal B., Daugherty WP., Luke S., Thorpe D., Pooley R.A., Evans C., Hanel R.A., Freeman W.D. Validation of frontal near-infrared spectroscopy as noninvasive bedside monitoring for regional cerebral blood flow in brain-injured patients. *Neurosurg Focus.* 2012; 32 (2): E2. doi: 10.3171/2011.12.FOCUS11280.
26. Ogoh S., Sato K., Okazaki K., Miyamoto T., Secher F., Sorensen H., Rasmussen P., Secher N.H. A decrease in spatially resolved near-infrared spectroscopy-determined frontal lobe tissue oxygenation by phenylephrine reflects reduced skin blood flow. *Anesth Analg.* 2014; 118 (4): 823-9. doi: 10.1213/ANE.000000000000145.
27. Davie S.N., Grocott H.P. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology.* 2012; 116 (4): 834-40. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824c00d7.
28. Palmer S., Bader M.K. Brain tissue oxygenation in brain death. *Neurocrit Care.* 2005; 2 (1): 17-22. doi: 10.1385/NCC.2: 1: 017.
29. Gomersall CD., Joynt G.M., Gin T., Freebairn R.C., Stewart I.E. Failure of the INVOS 3100 cerebral oximeter to detect complete absence of cerebral blood flow. *Crit Care Med.* 1997; 25 (7): 1252-4.
30. Gatto R., Hoffman W., Mueller M., Flores A., Valyi-Nagy T., Charbel F.T. Frequency domain near-infrared spectroscopy technique in the assessment of brain oxygenation: a validation study in live subjects and cadavers. *J Neurosci Methods.* 2006; 157 (2): 274-7. doi: 10.1016/j.jneumeth.2006.04.013.
31. Lin P.Y., Roche-Labarbe N., Dehaes M., Carp S., Fenoglio A., Barbieri B., Hagan K., Grant PE., Franceschini MA. Non-invasive optical measurement of cerebral metabolism and hemodynamics in infants. *J Vis Exp.* 2013; 73: e4379. doi: 10.3791/4379.
32. Blohm M.E., Obrecht D., Hartwich J., Singer D. Effect of cerebral circulatory arrest on cerebral near-infrared spectroscopy in pediatric patients. *Paediatr Anaesth.* 2014; 24 (4): 393-9. doi: 10.1111/pan.12328.
33. Favilla C.G., Mesquita RC., Mullen M., Durduran T., Lu X., Kim M.N., Minkoff D.L., Kasner S.E., Greenberg J.H., Yodh A.G., Detre J.A. Optical bedside monitoring of cerebral blood flow in acute ischemic stroke patients during head-of-bed manipulation. *Stroke J Cereb Circ.* 2014; 45 (5): 1269-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004116

Submitted 2.11.2015

Reviewer O. A. Tarabrin, MD, prof.

Charles Marc Samama
**VENOUS THROMBOEMBOLISM
PROPHYLAXIS:
A EUROPEAN PERSPECTIVE**

*Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine
Cochin and Hotel-Dieu University Hospitals*

УДК 616-089.5+615.273.53

Чарльз Марк Самама

**ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА: ЕВРОПЕЙ-
СКАЯ ПЕРСПЕКТИВА**

Актуальность. Венозный тромбоз — важная проблема общественного здравоохранения. Он остается одной из главных причин смертности. Кроме того, лечение антикоагулянтами хотя и эффективно, при этом может быть потенциальным источником ятрогенных осложнений.

Результаты. Освещаются основные вопросы профилактики венозного тромбоза. Все современные рекомендации по его профилактике, применяющиеся во всем мире, являются рекомендациями Американской коллегии пульмонологов. Европейская ассоциация анестезиологов создала целевую группу в составе семи специалистов ассоциации по этой проблеме и некоторых представителей крупных европейских обществ по ортопедии, общей хирургии, гинекологии и акушерству, медицинской помощи и интенсивной терапии, гемостазу и тромбозу. Этот орган из 14 человек определит различные вопросы, которые будут рассмотрены большой консультативной группой по подготовке проектов руководств по профилактике венозного тромбоза. Планируется разработка рекомендаций по периоперационной (пре-, интра- и пост-) профилактике венозного тромбоза, в том числе в отделении интенсивной терапии. В результате будут разработаны основные принципы профилактики венозного тромбоза, тромбоза легочной артерии у больных хирургического профиля и в отделении интенсивной терапии.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоз легочной артерии, антикоагулянты.

UDC 616-089.5+615.273.53

Charles Marc Samama

**VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS: A EUROPEAN PER-
SPECTIVE**

Actuality. Venous thromboembolism (VTE) is a major public health issue. It remains one of the main causes of mortality. In addition, anticoagulant treatment, although effective, may be a potential source of iatrogenic complications.

Results. The article highlights the major issues preventing venous thromboembolism. Currently, everything about VTE guidelines refers to the excellent ACCP (American College of Chest Physicians) recommendations which are considered to be THE reference worldwide. The ESA has built a task-force including seven ESA specialists in this topic, and some representatives from major European societies on orthopedics, general surgery, gynecology and obstetrics, medical intensive care and hemostasis and thrombosis. This body of 14 people + the chair will define the

different questions to be addressed to the large advisory group in charge of drafting the guidelines.

The recommendations will deal with perioperative (pre-, per- and post-) VTE prophylaxis, including the intensive care unit. The GRADE method will be used for the grading. At the end of the process, it is expected that the different participating bodies will endorse the guidelines, which will be published in different European journals and especially in the *European Journal of Anaesthesiology*.

Key words: venous thromboembolism, pulmonary embolism, anticoagulants.

Venous thromboembolism (VTE) is a major public health issue. It remains one of the main causes of mortality. It also has considerable morbidity as non-fatal pulmonary embolism and deep vein thrombosis (DVT) induce short- and long-term complications [1–3]. In addition, anticoagulant treatment, although effective, may be a potential source of iatrogenic complications.

Nevertheless, the benefit-risk ratio of widespread postoperative prophylaxis is highly positive, at least in patients at moderate or high risk of DVT. Furthermore, the global VTE rate has been continuously decreasing since the early 70's, thanks to prophylaxis, to the development of day surgery, to fast track procedures and related improvements in the rehabilitation processes, and to major progresses in the surgical and anesthetic techniques. By now, less than 1.5% of patients undergoing major orthopedic surgery will develop a symptomatic VTE event. The post-operative pulmonary embolism (PE) rate is far below 0.5% and the fatal PE rate is much lower than 0.1% in this setting [2].

However, if for a consultant in anesthesiology, the likelihood to observe a fatal PE episode in a hip fracture patient is now very low, things are quite different in other surgical settings such as, for instance, thoracic or bariatric surgery. In addition, more and more elderly patients with severe risk factors are undergoing major surgical procedures, and this very specific population hasn't really been included in the large and recent VTE trials until now... Therefore, many questions are still raised.

Remaining Issues

— Intermittent pneumatic compression (IPC) devices are more effective than graduated elastic stockings, which may be not effective at all [4; 5]! However, the effectiveness of mechanical prophylaxis on pulmonary embolism and mortality has not been strongly ascertained.

— Renal function needs to be evaluated when low molecular weight heparins, fondaparinux, dabigatran, apixaban or rivaroxaban are to be prescribed. An age of over 75 years and low body weight (<50 kg) has to be taken into account.

— There is a definite risk of spinal or epidural hematoma in patients receiving anticoagulants. Caution should be exercised especially when administering the newer agents. Follow guidelines, and specifically the European Society of Anaesthesiology (ESA) 2010 guidelines [6].

— Patients undergoing surgery that involves a moderate or high overall risk should receive prophylaxis until full mobilization. Patients who have undergone a total hip or knee replacement, surgery for a hip fracture, or major abdominal surgery (urologic, gynecologic, digestive) should receive prophylaxis for about 5 weeks longer [7; 8].

— Evidence-based data are needed for bariatric surgery, surgery in the severe obese patient [9], thoracic surgery and intensive care patients [10].

— The relevance of distal vein thrombi is debated. Surrogate venographic end-points are now substitute by a combination of ultrasound and clinical criteria [11]. Yet, no one knows if asymptomatic distal thrombi have to be treated.

— The new antithrombotic agents (non Vitamin K oral anticoagulants; NOACs) are now used and well accepted in major orthopedic surgery (Total Hip and Total Knee Replacement patients) [12]. However, in no other surgical setting have they been approved yet, even if some studies are about to start in cancer patients and immobilized patients. In addition, there are very few long-term data for these products for which — it should be remembered — no antagonists are available.

Our European Project

Currently, everything about VTE guidelines refers to the excellent ACCP (American College of Chest Physicians) recommendations[1; 3; 7; 13] which are considered to be THE reference worldwide. For the first time, the upcoming ESA Guidelines on perioperative venous thromboembolism (VTE) prophylaxis aim to promote an independent European prospective.

The ESA has built a task-force including seven ESA specialists in this topic, and some representatives from major European societies on orthopedics, general surgery, gynecology and obstetrics, medical intensive care and hemostasis and thrombosis. This body of 14 people + the chair will define the different questions to be addressed to the large advisory group in charge of drafting the guidelines.

The recommendations will deal with perioperative (pre-, per- and post-) VTE prophylaxis, including the intensive care unit. The GRADE method will be used for the grading.

At the end of the process, it is expected that the different participating bodies will endorse the guidelines, which will be published in different European journals and especially in the European Journal of Anaesthesiology (2015 Impact Factor : 2.98).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)* / W. H. Geerts, D. Bergqvist, G. F. Pineo [et al.] // Chest. – 2008. – N 133 (6 Suppl). – P. 381–453.

2. *Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines* / C. M. Samama, P. Albaladejo, D. Benhamou [et al.] // Eur J Anaesthesiol. – 2006. – N 23 (2). – P. 95–116.

3. *Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* / M. K. Gould, D. A. Garcia, S. M. Wren [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141. – e227S–277S.

4. *CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration: Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial* // Lancet. – 2009. – N 373 (9679). – P. 1958–1965.

5. *CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration: Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who*

have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. – 2013. – N 382 (9891). – P. 516–524.

6. *Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology* / W. Gogarten, E. Vandermeulen H., Van Aken [et al.] // *Eur J Anaesthesiol*. – 2010. – N 27 (12). – P. 999–1015.

7. *Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Falck-Ytter Y., Francis C. W., Johanson N. A. [et al.] // *Chest*. – 2012. – N 141 (2 suppl). – e278S–e325S.

8. *Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer — A real-world, prospective, observational French study: PRÉOBS* / C. M. Samama, L. Boubli, P. Coloby [et al.] // *Thromb Res*. – 2013.

9. *Morange P.-E. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology* / P.-E. Morange, M.-C. Alessi // *Thromb Haemost*. – 2013. – N 110 (4). – P. 669–680.

10. *Thrombosis Prophylaxis and Mortality Risk among Critically Ill Adults* / C. M. Lilly, X. Liu, O. Badawi [et al.] // *Chest*. – 2014.

11. *Mandatory contrast-enhanced venography to detect deep-vein thrombosis (DVT) in studies of DVT prophylaxis: upsides and downsides* / J. Hirsh, J. S. Ginsberg, N. Chan [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2014. – N 111 (1). – P. 10–13.

12. *Benefit-to-harm ratio of thromboprophylaxis for patients undergoing major orthopaedic surgery. A systematic review* / R. D. Hull, J. Liang, D. Bergqvist [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2014. – N 111 (2). – P. 199–212.

13. *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* / W. H. Geerts, G. F. Pineo, J. A. Heit [et al.] // *Chest*. – 2004. – N 126 (3 Suppl). – 338S–400S.

REFERENCES

1. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133 (6 Suppl): 381S–453S.

2. Samama C.M., Albaladejo P., Benhamou D., Bertin-Maghit M., Bruder N., Doublet J.D., Laversin S., Leclerc S., Marret E., Mismetti P et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006, 23 (2): 95–116.

3. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., Samama C.M., Physicians ACoC Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e227S–277S.

4. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration: Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 373 (9679): 1958–1965.

5. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration: Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013, 382 (9891): 516–524.

6. Gogarten W., Vandermeulen E., Van Aken H., Kozek S., Llau J.V., Samama C.M. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27 (12): 999–1015.

7. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., Schulman S., Ortel T.L., Pauker S.G., Colwell C.W. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients:

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141 (2 suppl): e278S-e325S.

8. Samama C.M., Boubli L., Coloby P., Debourdeau P., Gruel Y., Mariette C., Mottier D., Rischmann P., Toubiana L., Steib A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer — A real-world, prospective, observational French study: PRéOBS. *Thromb Res* 2013.

9. Morange P.-E, Alessi M.-C. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost* 2013, 110 (4): 669-680.

10. Lilly C.M., Liu X., Badawi O., Franey C.S., Zuckerman I.H. Thrombosis Prophylaxis and Mortality Risk among Critically Ill Adults. *Chest* 2014.

11. Hirsh J., Ginsberg JS., Chan N., Guyatt G., Eikelboom J.W. Mandatory contrast-enhanced venography to detect deep-vein thrombosis (DVT) in studies of DVT prophylaxis: upsides and downsides. *Thromb Haemost* 2014, 111 (1): 10-13.

12. Hull R.D., Liang J., Bergqvist D., Yusen R.D. Benefit-to-harm ratio of thromboprophylaxis for patients undergoing major orthopaedic surgery. A systematic review. *Thromb Haemost* 2014, 111 (2): 199-212.

13. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004, 126 (3 Suppl): 338S-400S.

Submitted 9.09.2015

Reviewer Tarabrin O. A., MD, prof.

UDC 616-036.882-08:616-073.759-053.31

E. V. Grigorev^{1, 2}, A. V. Ivanova^{1, 2}, A. V. Golomidov^{2, 3},
O. V. Bessonova³, A. E. Furman³

ROLE OF ULTRASOUND MONITORING IN CRITICALLY ILL NEONATES

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”,

² State Educational Institution of Higher Professional Educational Institution “Kemerovo State Medical Academy” of Federal Social and Health Care Agency”,

³ Municipal Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital N 5”,
Kemerovo, the Russian Federation

УДК 616-036.882-08:616-073.759-053.31

Е. В. Григорьев, А. В. Иванова, А. В. Голомидов, О. В. Бессонова, А. Э. Фурман

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МОНИТОРИНГА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Цель. Оценить эффективность неинвазивного ультразвукового мониторинга гемодинамических расстройств у новорожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы. У новорожденных в критическом состоянии (30 ИВЛ-зависимых последовательных пациентов, возраст (19,5±2,1) ч, с массой тела 1300–2650 г) оценивалась эффективность мониторинга гемодинамики ультразвуковым методом. Две группы — с исходной кардиотонической поддержкой и без нее. Исследовали анатомические показатели сердца, сократительную способность миокарда, показатели центральной гемодинамики и регионального кровотока (передняя мозговая, верхнебрыжеечная и почечные артерии).

Результаты. Показано, что УЗИ-показатели нарушений гемодинамики выявляются ранее клинических данных, преимущественно диастолическая дисфункция левого желудочка. Применение дофамина способствовало восстановлению органного кровотока, но провоцировало усугубление дисфункции левого желудочка.

Вывод. УЗИ-показатели внутрисердечной гемодинамики и резистивных индексов могут использоваться для обоснования катехоламиновой поддержки до момента ухудшения стандартных гемодинамических показателей.

Ключевые слова: новорожденные, критическое состояние, ультразвуковой мониторинг, кардиотоническая поддержка.

UDC 616-036.882-08:616-073.759-053.31

E. V. Grigorev, A. V. Ivanova, A. V. Golomidov, O. V. Bessonova, A. E. Furman

ROLE OF ULTRASOUND MONITORING IN CRITICALLY ILL NEONATES

Aim: To evaluate the efficiency of non-invasive ultrasound monitoring of hemodynamic derangements in critically ill neonates.

Materials and methods. The efficiency of non-invasive hemodynamic monitoring using ultrasound methods has been assessed in critically ill mechanical ventilation dependent neonates (age (19.5±2.1) hrs, birth weight 1300–2650 g) consecutively included in the study. All the patients were assigned to two groups according to the hemodynamic derangements: Group 1 (n=10) on cardiotoxic therapy and Group 2 (n=20) — without it. The physiological parameters of the heart, myocardial contractility, central hemodynamic parameters and regional blood flow (anterior cerebral, renal and superior mesenteric arteries) have been assessed.

Results. Ultrasound parameters indicating hemodynamic derangements in neonates present with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) have been detected earlier compared to the clinical manifestations. Low CI and high RI of the renal arteries preceded the reduction of arterial pressure. In the majority of critically ill neonates during the 1st week of life, grade I diastolic dysfunction was found. It might be associated with impaired cardiorespiratory hemodynamics. The use of dopamine has contributed to a more rapid recovery of organ blood flow, but has provoked LV diastolic dysfunction. Perhaps not all the neonates in Group 1 required cardiotoxic therapy. However, an increase of volume loading in some patients could manage hemodynamic derangements.

Conclusion. Ultrasonic intracardiac hemodynamics and resistive indices can be used to justify the catecholamine support until the deterioration of the standard of hemodynamic parameters.

Key words: newborns, critically ill, ultrasound monitoring, cardiotoxic therapy.

Introduction

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is a major cause of death for neonates admitted to neonate intensive care units (NICU) [9]. Hemodynamic factors are known to play a pivotal role in the pathogenic mechanisms underlying MODS. Therefore, hemodynamic monitoring is of key importance in the management of critically ill neonates and includes the monitoring of the following parameters: heart rate, blood pressure, acid-base balance and blood gas analysis.

Arterial hypotension is generally accepted diagnostic criterion for MODS in adults, but it seems to be less informative in neonates, because it is typically a late finding. Moreover, there is no blood pressure limits for neonates indicating the level of organ dysfunctions and tissue perfusion [13].

Currently, echocardiography (ECHO-CG) is routinely used in the neonate to monitor intracardiac hemodynamics, but there are a limited number of parameters that are being measured, namely ejection fraction (EF), stroke volume and cardiac index [5; 10].

The above-mentioned set of parameters does not allow performing adequate assessment of central hemodynamic derangements and prognosis of the patient's deterioration, whereas the interpretation of the obtained data is complicated by the patient's individual variations. Particularly, cardiac index depends on the neonate's days of life, hypoxic status [4] and gestational age [10]. Currently, the role of left ventricular diastolic function (LVDF) in the neonatal period has been actively discussed [2; 4; 11; 14; 15]. According to the data presented in the medical literature, LVDF precedes left ventricular systolic dysfunction (LVSD) and is accepted as the criterion for early alteration of cerebral hemodynamics [2–4, 8]. Moreover, it is regarded as a risk factor for cardiovascular decompensation [10].

Regional blood flow assessed by Doppler ultrasound should be considered while interpreting hemodynamic derangements. Thus, most of the studies focused on ultrasound monitoring of hemodynamic derangements are referred to a separate assessment of cerebral, renal and mesenteric blood flows. Recently, there has been some research studying the relationship between intracardiac and organ hemodynamics [1; 6; 7; 12].

Aim: To evaluate the efficiency of non-invasive ultrasound monitoring of hemodynamic derangements in critically ill neonates.

Material and Methods

30 consecutive premature newborns admitted in the NICU and received mechanical ventilation (MV) in the first 3 days of life were included in the study. The mean age was (19.5±2.1) hours. Ultrasound examination was performed at admission to the NICU and then daily from 7:00 am — 10:00 am until the seventh day of life. Intracardiac hemodynamics was assessed by ECHO-CG in the B-mode, M-mode and Doppler mode (pulsed-wave, continuous-wave and color flow imaging) using an ultrasound system Logiq Book XP (China) with 4–10 MHz multi-frequency micro-convex probe. Echocardiography measurements should be performed with the neonate quiet and calm in order to obtain more reliable findings and record the true heart rate (HR). The following parameters were assessed:

1) physiological parameters of the heart: left ventricular end-systolic and end-diastolic dimensions (ESD and EDD), left atrial diameter (LAD), ascending aortic diameter (AAoD), right ventricular diameter (RVD);

2) myocardial contractility: LVEF, percentage of anterior-posterior systolic shortening of the left ventricle;

3) hemodynamics: left ventricular end-systolic and end-diastolic volume (ESV and EDV), SV;

4) cardiac output and cardiac index were calculated according to the following formulas:

$$CO \text{ (ml/min)} = SV \cdot HR;$$

$$CI \text{ (l/(min}\cdot\text{m}^2)) = CO / S,$$

where S (m²) is the body surface area;

5) left ventricular diastolic function was assessed using transmitral flow velocity parameters: early diastolic filling velocity (E), late diastolic filling (A) and the ratio of the early to late (E/A) ventricular filling velocities.

Regional blood flow was assessed in the anterior cerebral artery (ACA), superior mesenteric artery (SMA), the celiac trunk (CT) and in the left and right renal arteries (LRA and RRA). Systolic and diastolic velocities, resistance index (RI) were assessed as well.

The Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD) and the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) were used to evaluate daily the severity of the MODS. All the patients were assigned to two groups according to the initial hemodynamic derangements: Group 1 (n=10) — neonates with symptomatic hemodynamic derangements receiving cardiotoxic therapy and Group 2 (n=20) — with signs of intracardiac hemodynamic derangements and altered RI, but without cardiotoxic therapy. All the patients in both groups were comparable in the gestational age and birth weight (Table 1).

There were no significant differences in the registered nosological forms of pathologies in compared groups of neonates (respiratory syndrome, intrauterine pneumonia and severe birth asphyxia followed with MODS). Thus, Group 1-patients, who received cardiotoxic therapy, were admitted with more severe clinical conditions at baseline compared to Group 2 (the NEOMOD score of 4–6 in Group 1 vs. 2–5 in Group 2). The criteria for the appointment of cardiotoxic therapy was a reduction of mean blood pressure less than 70 mmHg. If there is inadequate perfusion of the microvasculature in the level of lactate and/or a reduction in venous saturation. Dopamine dose varied 5–15 mcg/kg/min. The mean duration of therapy was 2,4 days before the normalization of hemodynamic parameters. The exclusion criteria were as follows: neonates with congenital malformations, surgical pathology and/or genetic and chromosomal abnormalities. Group 2 patients was appointed crystalloid infusion therapy at a dose of 50 ml/kg. As the assessment of the effectiveness was used a normal recovery rate of diuresis and normalization of tissue perfusion.

Statistical analyses were performed using “STATISTICA 6.0” (StatSoft). The Shapiro-Wilk test was used to check for normality of the distribution. Since the tested variables were not normally distributed, the median and interquartile range (IQR) of each variable were calculated. The statistical significance of differences between the two groups was determined using the non-parametric Mann Whitney U test for independent samples. The results were considered statistically significant with a p value <0.05.

Results and Discussion

The assessment of the hemodynamic parameters on admission reported significantly lower arterial pressure (AP) in Group 2 compared to Group 1. Thus, it did not exceed the lower limit of normal for AP at this age group (Table 2).

Cardiac index was not significantly different between the two groups. However, it was (2.6±0.2) l/(min·m²) in Group 2 and exceeded the lower limit of normal (3.0–

Table 1

Clinical data of the studied groups

Parameters	Group 1, n=10	Group 2, n=20	p
Gestational age, weeks	32.5 (32–34)	30.5 (29–34)	0.097
Birth weight, g	1900 (1620–2650)	1490 (1300–1930)	0.117
NEOMOD	5 (5–6)	3 (2–3)	0.0001*
NTISS	23 (22–24)	16 (19–22)	0.05

Note. * — p<0.05; NEOMOD — the Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score; NTISS — the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System.

Hemodynamic parameters on admission

Parameters	Group 1, n=10	Group 2, n=20	p
MAP, mm Hg	51.6 (42–63)	38 (34–46)	0.015*
EF, %	67.4 (67–71)	67.5 (66–70)	0.074
FS, %	34.6 (34–37)	34.5 (33–36)	0.065
CI, l/(min·m ²)	3.3 (2.8–3.7)	2.65 (2.1–3.0)	0.093
E/A	0.75 (0.7–0.76)	0.73 (0.66–1.3)	0.56

Note. * — $p < 0.05$; AP — arterial pressure; EF — ejection fraction; FS — fractional shortening of the left ventricle; CI — cardiac index; E/A — the ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities.

5.5 l/(min·m²), indicating reduced preload and impaired myocardial relaxation. Since LV systolic function was within normal range (ejection fraction (normal range 60–80%) and fractional shortening (normal range: 28–41%), the main reason for lower CI is the reduction in preload caused by hypovolemia. It is displayed graphically as an increase in blood flow velocity during atrial systole (A), a decrease in early diastolic filling velocity (E) and a decrease in the E/A ratio (normal E/A ratio > 1.0) (Fig. 1).

The impairment of organ blood flow was found in the ACA in both groups; thus, the RI was significantly higher in Group 2 (Table 3). Despite of increased RI in the SMA in Group 2, there were no significant differences between the groups.

On day 1 after admission to the NICU, cardiotoxic therapy was initiated in 6 neonates in Group 2 because of the clinically manifested hemodynamic derangements (reduced arterial pressure). The gestational age of these neonates ranged from 29–38.5 weeks

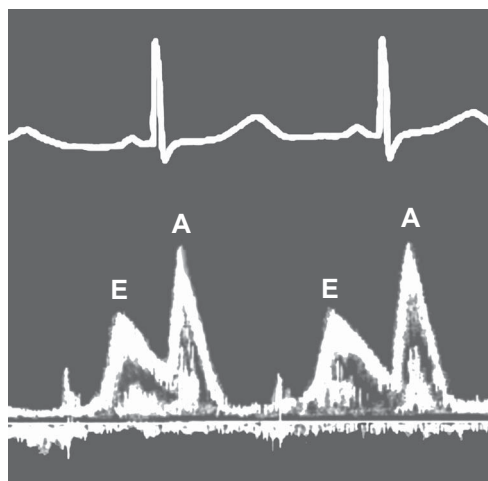


Fig. 1. Transmitral flow parameters

Organ blood flow parameters (RI) on admission

Parameters	Group 1, n=10	Group 2, n=20	p
ACA	0.76 (0.59–1.0)	0.83 (0.55–1.0)	0.04*
SMA	0.71 (0.7–0.73)	0.82 (0.69–1.0)	0.12
LRA	0.7 (0.67–0.7)	0.72 (0.65–0.8)	0.94
RRA	0.73 (0.67–0.69)	0.75 (0.6–0.81)	0.32

Note. * — $p < 0.05$; ACA — anterior cerebral artery; SMA — superior mesenteric artery; RRA — right renal artery; LRA — left renal artery.

and birth weight from 1300–3400 g. A NEOMOD of 3–5 scores was associated with more severe clinical conditions ($p=0.001$) compared to the group of neonates who did not require cardiotoxic therapy ($n=14$). The findings of hemodynamic assessment reported a decrease in arterial pressure and cardiac index (from 1.73 to 3.0 l/(min·m²)), but without significant differences between the groups. Importantly, the RI of the renal arteries was significantly higher ($p=0.0005$) in Group 1. Grade 1 diastolic dysfunction was found in 66% of the neonates in this group. The retrospective analysis of these data suggested that these patients probably did not require cardiotoxic therapy, and the hemodynamic disturbances could be managed using the infusion therapy. Since these patients began to receive cardiotoxic therapy, they were transferred from Group 2 into Group 1.

The serial monitoring on the third day of life reported that the differences in arterial pressure, the E/A ratio and the RI of the ACA and renal arteries remained significant (Table 4). Perhaps a more rapid recovery of organ blood flow in Group 1 was associated with pharmacodynamics of dopamine reducing vascular resistance.

On the seventh day of life, there were no significant differences in the severity of the clinical conditions scored by the NEOMOD between the two groups ($p>0.05$). 8 (50%) neonates in Group 1 and 6 (42.8%) in Group 2 required respiratory support. 12 (75%) and 10 (71%) neonates received partial parenteral nutrition, respectively. The AP, CI, EF, FS were within normal ranges in both groups. Thus, arterial pressure was significantly higher in Group 1 ($p=0.01$) during the monitoring period. The RI values of the studied vessels were also within normal ranges, but the RI value of the ACA was significantly higher in Group 2 ($p=0.01$). LV diastolic dysfunction was found in 14 (87.5%) neonates in Group 1 and in 10 (71.4%) neonates in Group 2 ($p=0.3$). This may be associated with the effects of dopamine, as it increases left ventricular end-diastolic pressure resulting in LV diastolic dysfunction.

Table 4

The dynamic changes in hemodynamic parameters

Parameters	The 3rd day of life		The 7th day of life	
	Group 1, n=16	Group 2, n=14	Group 1, n=16	Group 2, n=14
mAP, mm Hg	51.5 (45–57)*	41.5 (40–44)*	58.5 (45–64)*	45 (41–58)*
CI, l/(min·m ²)	3.3 (3.0–3.6.5)	3.3 (2.8–3.5)	3.25 (2.9–3.7)	3.7 (2.6–4.3)
EF, %	72 (67–74.5)	70.5 (66–75)	73.5 (70.5–76.5)	74 (68–76)
FS, %	38 (34.5–40.5)	37 (33–40)	39 (36–41.5)	39 (34–41)
E/A	0.74 (0.65–0.91)*	0.6 (0.53–0.71)*	0.78 (0.72–0.9)	0.75 (0.73–1.0)
ACA	0.57 (0.51–0.62)*	0.74 (0.68–1.0)*	0.64 (0.63–0.64)*	0.72 (0.68–0.82)*
SMA	0.72 (0.68–0.75)	0.72 (0.63–0.75)	0.74 (0.57–0.67)	0.75 (0.72–0.77)
RRA	0.59 (0.52–0.65)*	0.75 (0.71–0.8)*	0.7 (0.66–0.74)	0.7 (0.65–0.75)
LRA	0.61 (0.51–0.7)*	0.80 (0.73–1.0)*	0.74 (0.67–0.78)	0.75 (0.66–0.79)

Note. * — $p<0.05$; mAP — mean arterial pressure; EF — ejection fraction; FS — fractional shortening of the left ventricle; CI — cardiac index; E/A — the ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities; ACA — anterior cerebral artery; SMA — superior mesenteric artery; RRA — right renal artery; LRA — left renal artery.

Conclusion

Ultrasound parameters indicating hemodynamic derangements in neonates present with MODS have been detected earlier compared to the clinical manifestations. Low CI and high RI of the renal arteries preceded the reduction of arterial pressure. In the majority of critically ill neonates during the 1st week of life, grade I diastolic dysfunction was found. It might be associated with impaired cardiorespiratory hemodynamics. The use of dopamine has contributed to a more rapid recovery of organ blood flow, but has provoked LV diastolic dysfunction. Perhaps not all the neonates in Group I required cardiotoxic therapy. However, an increase of volume loading in some patients could manage hemodynamic derangements. The comprehensive assessment of ultrasound parameters can detect changes in intracardiac hemodynamics, regional blood flow and determine the need for cardiotoxic and/or volume therapy.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Быкова Ю. К.* Допплерографическая характеристика церебральной венозной гемодинамики у здоровых детей в неонатальном периоде / Ю. К. Быкова, К. В. Ватоллин, М. С. Ефимов // Ультразвуковая функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 58–63.
2. *Гнусаев С. Ф.* Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шибяев, О. Б. Федерякина // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 9–12.
3. *Козленок А. В.* Диастолическая функция левого желудочка как ранний признак нарушения адаптации к физической нагрузке / А. В. Козленок, А. В. Березина // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12. – № 4. – С. 319–324.
4. *Кондратьева М. В.* Состояние центральной гемодинамики у здоровых новорожденных детей и перенесших гипоксию / М. В. Кондратьева, Ф. П. Романюк // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11. – № 4. – С. 181–189.
5. *Миночкин П. И.* Неинвазивный мониторинг гемодинамики у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью / П. И. Миночкин, Д. К. Волосников, Г. Н. Киреева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 3. – С. 12–16.
6. *Ольхова Е. Б.* Критические нарушения церебрального кровотока у новорожденных и младенцев / Е. Б. Ольхова // Радиология-практика. – 2010. – № 6. – С. 12–33.
7. *Ольхова Е. Б.* Эхографические варианты нарушений ренальной гемодинамики у новорожденных / Е. Б. Ольхова // Радиология-Практика. – 2012. – № 2. – С. 53–67.
8. *Симонова Л. В.* Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста / Л. В. Симонова, Н. П. Котлукова, М. Е. Ерофеева // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 17–21.
9. *Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных* / Ю. С. Александрович, Б. К. Нурмагамбетова, К. В. Пшениснов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 11–14.
10. *Тараканова Т. Д.* ЭКГ-параметры и состояние гемодинамики у недоношенных новорожденных с различным сроком гестации / Т. Д. Тараканова, Т. Б. Козырева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 435–439.

11. Харенко И. В. Оценка диастолической функции миокарда у новорожденных с перинатальной патологией / И. В. Харенко, Д. К. Волосников // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 14–17.

12. *Developmental Changes in Cerebral and Visceral Blood Flow Velocity in Healthy Neonates and Infants.* / P. Ilves, I. Talvik, K. Muug [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2008. – Vol. 27. – P. 199–207.

13. *Lee J.* Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life / J. Lee, V. S. Rajadurai, K. W. Tan // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1999. – Vol. 81. – P. 168–170.

14. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography* / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22. – P. 107–133.

15. *Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta stone 10 years later* / S. J. Lester, A. J. Tajik, R. A. Nishimura [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 679–689.

REFERENCES

1. Bykova Yu.K., Vatolin K.V., Efimov Yu.K. Dopplerography characteristics of cerebral venous hemodynamics of healthy children in the neonatal period. *Ultrazvukovaya funktsionalnaya diagnostika*, 2003; 2: 58-63.

2. Gnusaev S.F., Shibaev A.N., Federyakina O.B. Cardiovascular disorders in newborns with perinatal hypoxia. *Pediatriya* 2006; 1: 9-12.

3. Kozlenok A.V., Berezina A.V. Left ventricular diastolic function as an early sign of violation of adaptation to physical stress. *Arterialnaya gipertenziya* 2006; 12 (4): 319-324.

4. Kondratyeva M.V., Romanyuk F.P. Condition of the central hemodynamics in healthy newborns and children undergoing hypoxia. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* 2008; 11 (4): 181-189.

5. Minochkin P.I. Volosnikov D.K., Kireyeva G.N. Noninvasive hemodynamic monitoring in newborns with multiple organ failure. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2012; 13: 12-16.

6. Olkhova E.B. Critical violations of cerebral blood flow in newborns and infants. *Radio-logiya-praktika* 2010; 6: 12-33.

7. Olkhova E.B. Echographic versions of renal hemodynamics violations in neonates. *Radio-logiya-praktika* 2012; 2: 53-67.

8. Simonova L.V., Kotlukova N.P., Yerofeyeva M.Ye. Posthypoxic disadaptation syndrome, of cardiovascular system in neonates and infants. *Pediatriya* 2001; 3: 17-21.

9. Aleksandrovich Yu.S., Nurmagambetova B.K., Pshenishnov K.V. The syndrome of multiple organ failure in newborns. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2008; 1: 11-14.

10. Tarakanova T.D., Kozyreva T.B. ECG parameters and hemodynamic condition in pre-term neonates with different gestational age. *Fundamentalnye issledovaniya* 2012; 8: 435-439.

11. Kharenko I.V., Volosnikov D.K. Assessment of diastolic function in newborns with perinatal pathology. *Pediatriya* 2006; 1: 14-17.

12. Ilves P., Talvik I., Muug K., Asser K. Developmental changes in cerebral and visceral blood flow velocity in healthy neonates and infants. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 199-207.

13. Lee J., Rajadurai V.S., Tan K.W. Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 1999; 81: 168-170.
14. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 107-133.
15. Lester S.J., Tajik A.J., Nishimura R.A. et al. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 679-689.

Submitted 2.09.2015

Rewierer G. I. Posternak, MD, prof.

УДК 616.94-089+612.017.1:615.33]-08-035:615.281

**О. М. Нестеренко, Ю. В. Щербина, І. М. Бойцун, О. М. Харченко,
Г. Г. Сихарулідзе, О. О. Нестеренко, І. О. Нестеренко, Т. І. Воробійова**

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ШПИТАЛЬНОЇ
ХІРУРГІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЯКА СПРИЧИНЕНА
*ACINETOBACTER BAUMANNII***

*Донецький національний медичний університет
імені Максима Горького, МОЗ України, Красний Лиман, Україна*

УДК 616.94-089+612.017.1:615.33]-08-035:615.281

А. Н. Нестеренко, Ю. В. Щербина, И. Н. Бойцун, Е. Н. Харченко, А. Г. Сихарулідзе, Е. А. Нестеренко, И. А. Нестеренко, Т. И. Воробьева

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
ГОСПИТАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ
*ACINETOBACTER BAUMANNII***

Введение. Увеличение числа пациентов, требующих выполнения обширных операций, инвазивных методов ведения периоперационного периода на фоне вторичного иммунодефицита, составляющих группу риска по развитию госпитальной хирургической инфекции, побудило нас провести анализ этиологической роли *A. baumannii* в ее развитии, трендов ее антибиотикорезистентности (АБР) за 12-летний период (2003–2014 гг.) для обоснования выбора рациональной антибактериальной терапии (АБТ).

Материал и методы. Нерандомизированное ретроспективное (2003–2014 гг.) эпидемиологическое исследование результатов локального микробиологического мониторинга — высевов 12 243 изолятов патогенов, в том числе 1325 изолятов неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) — возбудителей госпитальной хирургической инфекции, выполнено в многопрофильном 1100-коечном Донецком областном клиническом территориальном медицинском объединении (ДОКТМО). Критерии включения: клинические признаки инфекции, выделение НГОБ спустя 48 ч после госпитализации в стационар; выделение изолятов НГОБ в количестве не менее 10⁵ КОЕ/мл. Микробиологические исследования крови, мочи, отделяемого ран, дренажей проводили с использованием автоматизированной системы VITEK®2 compact (bioMérieux Inc, Франция) со встроенной экспертной программой с элементами интеллекта Advanced Expert System (AES™). Компьютерная обработка данных выполнялась по программе WHONET (v. 5.4). До 2008 г. использовали

исключительно диско-диффузионный метод, с 2008 г. его применяли выборочно.

Результаты исследования. С 2010 по 2014 гг. в отделениях хирургического профиля выявлен значительный рост доли НГОБ, *A. baumannii* как клинически значимого этиологического фактора развития госпитальной хирургической инфекции при критическом снижении чувствительности этих патогенов к АБП с «антисинегнойной активностью» — фторхинолонам, защищенным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам и аминогликозидам при высокой активности коломицина, снижении активности тайгециклина и тобрамицина.

Выводы. Локальный микробиологический мониторинг госпитальной флоры лечебных учреждений позволяет выявить клинически значимые возбудители госпитальной хирургической инфекции, степень их резистентности к АБП и служит основанием для выбора АБП или комбинации препаратов для стартовой эмпирической терапии.

Значительный рост в отделениях хирургического профиля ДОКТМО с 2010 по 2014 гг. доли НГОБ, *A. baumannii* как клинически значимых возбудителей госпитальной хирургической инфекции при критическом снижении чувствительности этих патогенов к АБП с «антисинегнойной активностью», соответствует мировым тенденциям, что требует оптимизации противомикробной терапии путем составления формулярных списков с исключением АБП с чувствительностью менее 25 %, внедрения прогрессивных методик, включающих продленное введение времязависимых антибиотиков, комбинированную и экстракорпоральную противомикробную терапию.

Ключевые слова: госпитальная хирургическая инфекция, локальный микробиологический мониторинг, *Acinetobacter baumannii*, антибиотикорезистентность, антибиотикотерапия.

UDC 616.94-089+612.017.1:615.33]-08-035:615.281

О. М. Nesterenko, Yu. V. Shcherbina, I. M. Boytsun, O. M. Kharchenko, H. G. Sikharulidze, O. O. Nesterenko, I. O. Nesterenko, T. I. Vorobiova

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE CHOICE OF ANTIBIOTIC THERAPY OF NOSOCOMIAL SURGICAL INFECTIONS CAUSED BY *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Introduction. Increase in the number of patients requiring the extensive surgical operations with invasive methods of perioperative period care on the background of secondary immunodeficiency as a risk for the development of nosocomial surgical infection (NSI) prompted us to analyze the etiologic role of *A. baumannii* (*Ab*) in the development of NSI, to analyze the trends of antimicrobial resistance (AMR) of *Ab* in the 12-year period (2003–2014) for justify the selection of rational antibacterial therapy (ABT).

Material and methods. A non-randomized retrospective (2003–2014) epidemiological research of the results of the local microbiological monitoring (LMM) — seeding of 12243 isolates of pathogens, including the 1325 isolates non-fermenting Gram-negative bacteria (NFGNB), the excitors of NSI in a multidisciplinary 1100-beds Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Formation (DRCTMF) had been done. Inclusion criteria were: clinical signs of infection, NFGNB-isolation in 48 hours after admission to the hospital; NFGNB isolates in an amount of not less than 10^5 CFU/ml. Microbiological investigations of blood, urine, wounds secretions and secretions of drainages were performed using an automated system VITEK[®]2 compact (bioMerieux Inc, France) with built-in expert program with elements of intelligence Advanced Expert System (AEST[™]). Computer data processing by the program WHONET (v. 5.4). Until 2008, it was used exclusively disk diffusion meth-

od, from 2008 it was used selectively. Disk diffusion method (DDM) was used until 2008. From 2008 DDM it was used selectively.

Results. From 2010 to 2014 in surgical departments of DRCTMF a significant increasing in the proportion of NFGNB and *A. baumannii*, as clinically significant etiological factor of the NSI with a critical decreasing of the sensitivity of the pathogens to antibacterial drugs (ABD) with “antipseudomonal activity” — the quinolones, protected penicillins, cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides, but with a high sensitivity to colomycin and reducing of the sensitivity to tigecycline, tobramycin were detected.

Conclusions. The LMM of nosocomial flora in medical institutions allows to reveal clinically significant pathogens of healthcare-associated NSI, the degree of resistance to the ABD and provides the rationale for the choice of an ABD or combination of ABD for initial empiric antibacterial therapy.

A significant increase from 2010 to 2014 in the surgical departments of DRCTMF the proportion of NFGNB and *A. baumannii*, as clinically significant pathogens of NSI with the critical reduction of sensitivity of these pathogens to ABD with “antipseudomonas activity” corresponds to the global trends that require optimization of AB-therapy by drawing up the lists formulary for exception the ABD with a sensitivity of less than 25%; through the implementation of advanced techniques including continuous infusion of time-dependent antibiotics, combination of antibacterial therapy, extracorporeal antibacterial therapy.

Key words: nosocomial surgical infection, local microbiological monitoring, *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, antibiotic therapy.

Вступ

Глобальна криза антибіотикорезистентності (АБР) призводить до збільшення кількості шпитальних інфекцій — однієї з провідних причин летальних ускладнень [5–7]. Нещодавно IDSA (Infectious Diseases Society of America) відокремило групу АБР-бактерій “ESKAPE” (акронім від: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella (K) pneumoniae*, *Acinetobacter (A) baumannii*, *Pseudomonas (P) aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), які мають здатність «уникати» (Escape) біоцидної дії антибактеріальних препаратів (АБП) [7]. Чотири з шести ESKAPE-патогенів — грамнегативні (Гр-): *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.* з сімейства *Enterobacteriaceae*, також *A. baumannii*, *P. aeruginosa* — неферментуючі Гр-бактерії (НГНБ). Згадані НГНБ почали привертати пильну увагу клініцистів і дослідників США, країн Європи, Азії, Південної Америки, Африки в силу збільшення їх частки в етіології шпитальної інфекції, а також через стрімкого зростання їх АБР [1; 5; 6; 8]. Збільшення кількості пацієнтів, що потребують виконання великих операцій, інвазивних методів ведення періопераційного періоду на тлі первинного або набутого імунodefіциту, які утворюють групу ризику з розвитку шпитальної інфекції НГНБ-етіології, — все це спонукало нас провести аналіз етіологічної ролі *A. baumannii* у розвитку шпитальної інфекції, трендів її АБР за 12-річний період з обґрунтуванням вибору АБП.

Мета роботи — обґрунтувати вибір раціональної антибактеріальної терапії (АБТ) шпитальної хірургічної інфекції, яка спричинена *Acinetobacter baumannii*.

Матеріали та методи дослідження

Виконано нерандомізоване ретроспективне епідеміологічне дослідження результатів локального мікробіологічного моніторингу — висівів 12 243 ізолятів патогенів у багатопрофільному 1100-ліжковому Донецькому обласному клінічному тери-

торіальному медичному об'єднанні (ДОКТМО), клінічній базі кафедри анестезіології, за 2003–2014 рр., у тому числі 1325 ізолятів НГНБ — збудників шпитальної інфекції по відділеннях хірургічного профілю (ВХП). Критерії включення: клінічні ознаки інфекції, виділення НГНБ через 48 год після шпиталізації до стаціонару; виділення ізолятів НГНБ у кількості не менше 10^5 КУО/мл. Мікробіологічні дослідження крові, сечі, виділень ран, дренажів проводили з використанням автоматизованої системи VITEK®2 compact (bioMerieux Inc, Франція) з вбудованою експертною програмою з елементами інтелекту Advanced Expert System (AES™), карток: VITEK®2 ID (ідентифікація клінічно значущого збудника) та VITEK®2 AST (з'ясування чутливості флори до АБП методом розведення з визначенням їх мінімальної інгібуючої концентрації — МІК). Перелік АБП у картках відповідав ізолятам мікроорганізмів згідно з вимогами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, США). Комп'ютерна обробка даних виконана за програмою WHONET (v. 5.4). До 2008 р. використовували диско-дифузійний метод (ДДМ) виключно, з 2008 р. — вибірково. Набори дисків для ДДМ формували відповідно до Наказу МОЗ України від 5.04.2007 р. № 167. Клінічні дослідження проводили на базі відділень: II, III хірургічних, судинного, реанімації та інтенсивної терапії, анестезіології та інтенсивної терапії (без ліжок) ДОКТМО у період з 1.01.2003 по 30.11.2012 рр.

Результати дослідження та їх обговорення

У 2003–2014 рр. у ВХП ДОКТМО серед ізолятів збудників шпитальної інфекції за винятком 2004 і 2006 рр., переважали Гр- патогени з наростанням дисбалансу у бік Гр- до 2014 р. (рис. 1). Серед найбільш актуальних клінічно значущих патогенів ВХП стабільно домінує Гр- сімейство *Enterobacteriaceae*. Друге місце в 2004–2011 рр. посідає Гр+ рід *Enterococcus* у поєднанні з Гр+ родом *Streptococcus*, при-

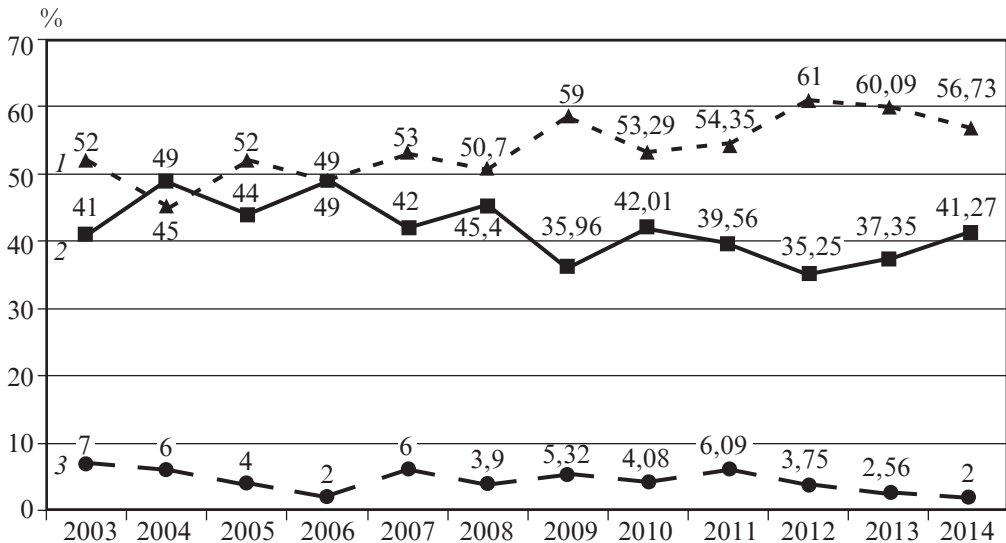


Рис. 1. Динаміка співвідношення часток грамнегативних (1) і грампозитивних (2) бактерій і грибів серед виділених збудників шпитальних інфекцій, які найчастіше висівали в ДОКТМО за період 2003–2014 рр. (3 — *Candida spp.* + *Fungi*)

чому друга позиція цієї групи в рейтингу шпитальних патогенів ВХП була незаперечною. Проте в 2012 р. на 2-ге місце впевнено вийшла об'єднана група НГНБ: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *Acinetobacter spp.*; *Achromobacter xylosoxidans*; *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* (CDC EO-1, gen. I); *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. aeruginosa*, *P. stutzeri* (CDC Vb-1); *Sphingomonas paucimobilis* (ІІк-1); *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. Якщо у 2003–2011 рр. частка НГНБ коливалась у межах 14,73–20 % від кількості висівів по ВХП, то в 2012–2014 рр. коливання становили вже 25,93–27,64 % і практично зрівнялися з часткою домінуючих клінічно значущих патогенів сімейства *Enterobacteriaceae* — у наявності чіткий тренд до збільшення частки НГНБ у висівах по ВХП. Якщо в 2003–2008 рр. частка *A. baumannii* у висівах по ВХП коливалась в межах 1–2 %, то з 2009 р. відзначається виражений тренд до збільшення частки цього патогену: від 3 до 7,2 % у 2014 р. (рис. 2). На четвертій позиції рейтингу патогенів 2003–2014 рр. залишається *Gr+* рід *Staphylococcus* (рис. 3).

Під час аналізу трендів чутливості до АБП патогенів об'єднаної групи НГНБ (усі, за винятком *P. aeruginosa*) і окремо *A. baumannii* (*Ab*) з рекомендованого переліку АБП для визначення чутливості НГНБ, згідно з Наказом МОЗ України від 5.04.2007 р. № 167 (табл. 1), виявлено низьку чутливість НГНБ до β-лактамів: цефтазидиму (ЦТЗ) зі зниженням з 38,9 до 10 % за 2011–2014 рр.; 4,2 % чутливості *Ab* до ЦТЗ у 2014 р. Чутливість НГНБ до цефепіму (ЦФП) знизилася з 33,3 до 6,9 % за 2011–2014 рр.; 0 % чутливості *Ab* до ЦФП зареєстрована у 2013 р. і 4,6 % — у 2014 р. Низька чутливість НГНБ відзначена до цефоперазону (ЦПЗ) зі зниженням з 15,4 % у 2012 р. та до 7,5 % — у 2014 р., чутливість *A. baumannii* до ЦПЗ у 2014 р. дорівнювала лише 7,5 %. Відзначена низька чутливість НГНБ до захищених напівсинтетичних пеніцилінів із чітким трендом до зниження їх чутливості до амоксициліну/клавуланату (АКЛ): з 47,4 до 6,5 % за 2011–2014 рр. *A. baumannii* взагалі не була чутли-

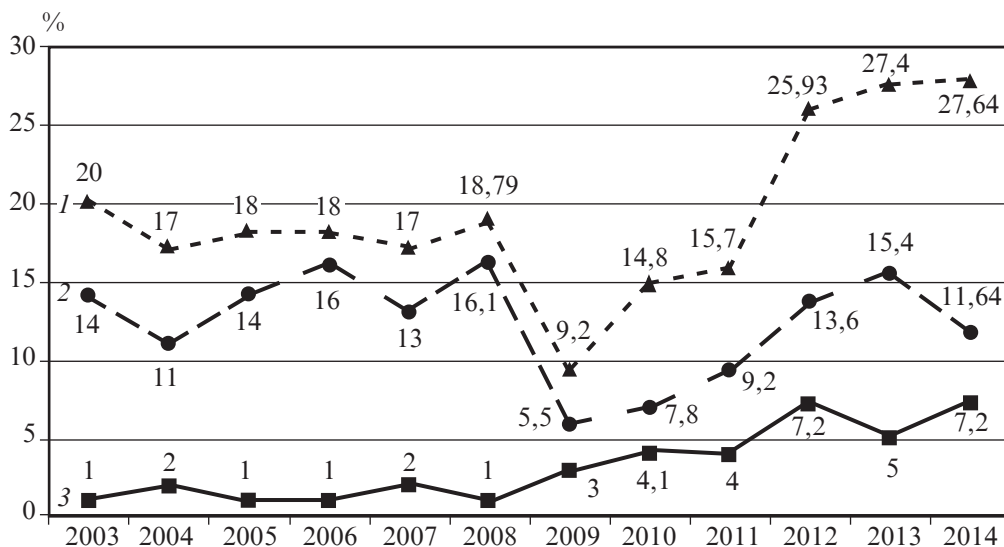


Рис. 2. Динаміка часток *Acinetobacter baumannii* (3), *Pseudomonas aeruginosa* (2), усіх неферментуючих грамнегативних бактерій (1) у висівах патогенів-збудників шпитальної хірургічної інфекції у ДОКТМО за період 2003–2014 рр.

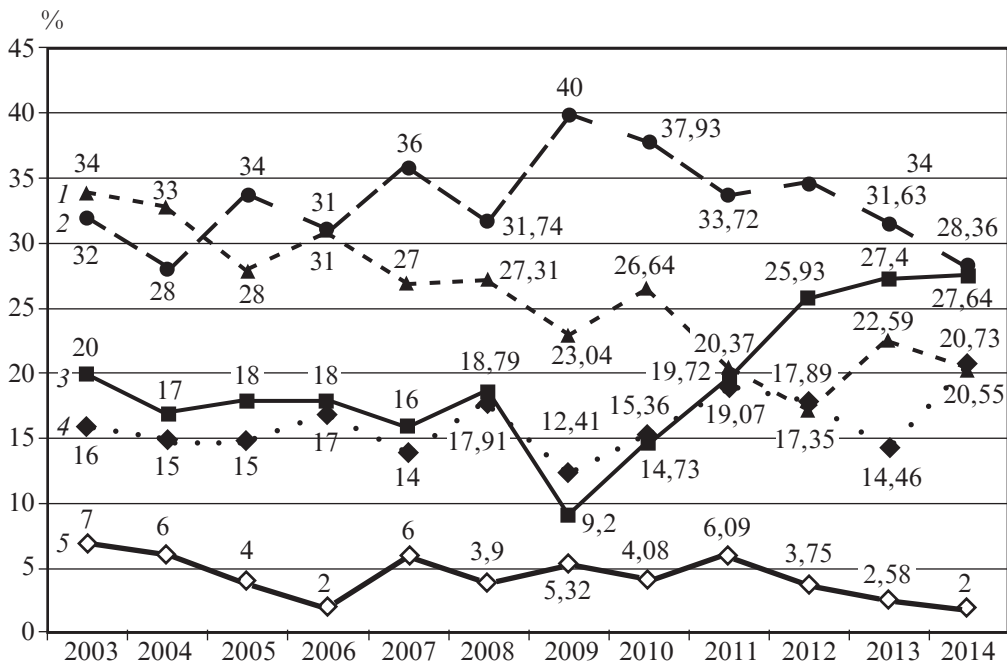


Рис. 3. Динаміка співвідношення часток виділених груп клінічно значущих патогенів-збудників шпитальної хірургічної інфекції, які найчастіше висівали в ДОКТМО за дванадцятирічний період (2003–2014 рр.): 1 — *Enterobacteriaceae*; 2 — *Enterococcus* + *Streptococcus*; 3 — *Pseudomonas* + інші НГНБ; 4 — *Staphylococcus*; 5 — *Candida spp.* + *Fungi*

вою до АКЛ у 2013–2014 рр., НГНБ демонстрували чіткий тренд щодо зниження чутливості до піперациліну/тазобактаму (ПТБ): з 43,8 до 8,6 % за 2011–2014 рр.; чутливість *A. baumannii* до ПТБ у 2013 р. становила 0 %, а в 2014 р. — лише 3,4 %. Відзначено катастрофічне зниження чутливості НГНБ до карбапенемів: чутливість НГНБ до меропенему (МПН) знизилася з 75–71,4 % у 2011–2012 рр. до 10,9 % у 2014 р., чутливість *A. baumannii* до МПН у 2014 р. дорівнювала лише 7,5 %. Чутливість НГНБ до іміпенему вже в 2011–2012 рр. становила 62,5 і 40 % відповідно (див. табл. 1).

Чутливість НГНБ до сульфаніламідів триметоприм/сульфаметоксазолу (ТСФ) у 2011–2014 рр. становила 0; 15,4; 55; 44,2 %; чутливість *A. baumannii* до ТСФ у 2013–2014 рр. дорівнювала відповідно 56,2 і 43,3 % (див. табл. 1).

Коливання чутливості НГНБ до гентаміцину (ГМ) у 2011–2014 рр. становили: 50; 56,4; 51,3; 30,4 %; чутливість *A. baumannii* до ГМ у 2013–2014 рр. відповідно дорівнювала 43,9 і 29,6 %. Зміни чутливості НГНБ до амікацину (АМ) за 2011–2014 рр. дорівнювали 47,1; 68,4; 23,44 %; *A. baumannii* у 2014 р. демонструвала низьку (20 %) чутливість до АМ. Коливання чутливості НГНБ до тобраміцину (ТМ) за 2011–2014 рр. становили: 89,5; 70,8; 53,9; 54,8 %; чутливість *A. baumannii* до ТМ в 2013–2014 рр. — відповідно 51,6 і 58,3 % (див. табл. 1).

Відмічений тренд щодо зниження чутливості НГНБ до ципрофлоксацину (ЦФ) за 2011–2014 рр.: 44,4; 14,5; 10,3; 24 %; чутливість *A. baumannii* до ЦФ в 2013–

Таблиця 1

Динаміка чутливості неферментуючих грамотригативних бактерій (НГНБ/НФВ): *Pseudomonas aeruginosa* (Psa), інших НГНБ/НФВ (за виключенням *P. aeruginosa*) та окремо *Acinetobacter baumannii* (AcB) до деяких антибактеріальних препаратів з переліку, що рекомендований для визначення чутливості *P. aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* та інших НГНБ/НФВ (Наказ МОЗ України від 5.04.2007 р. № 167), по відділеннях хірургічного профілю ДОКТМО за період 2010–2014 рр.

Антибактеріальний препарат	2010			2011			2012			2013			2014		
	Psa	NFB	AcB	Psa	NFB	AcB	Psa	NFB	AcB	Psa	NFB	AcB	Psa	NFB	AcB
Усього 580 ізолятів; у групах:	22	25	13	28	20	11	76	69	40	102	86	66	64	88	73
Чутливість патогенів до антибактеріальних препаратів першого ряду (%)															
Цефтазидим	54,5	Н	Н	57,1	38,9	Н	38,4	21,8	Н	35	10,4	0	31,7	10	4,2
Цефепім	66,7	Н	Н	11,1	33,3	Н	34,0	32,5	Н	35,6	12,8	0	23	6,9	4,6
Меропенем	71,4	Н	Н	×	75	Н	46,8	71,4	Н	41,4	×	×	18,3	10,9	7,5
Іміпенем	78,9	Н	Н	63	62,5	Н	22,5	40,0	Н	Н	×	×	×	×	×
Гентаміцин	59,1	Н	Н	28,6	50	Н	28,0	56,4	Н	30,4	51,3	43,9	29,7	30,4	29,6
Амікацин	63,6	Н	Н	46,4	47,1	Н	43,2	68,4	Н	41,6	×	×	35,5	23,4	20
Ципрофлоксацин	54,5	Н	Н	32,1	44,4	Н	25,7	14,5	Н	13,7	10,3	0	15,6	24	6,9
Чутливість патогенів до додаткових антибактеріальних препаратів (%)															
Цефоперазон	×	Н	Н	Н	Н	Н	0	15,4	Н	Н	Н	×	10	7,5	7,5
Амоксицилін/Клавуланат	0	Н	Н	3,6	47,4	Н	2,9	22,4	Н	2	11,8	0	2,4	6,5	0
Тобраміцин	70	Н	Н	57,7	89,5	Н	56,5	70,8	Н	33	53,9	51,6	31	54,8	58,3
Піперацилін/Тазобактам	75	Н	Н	65	43,8	Н	30,2	22,4	Н	33,3	10,7	0	25	8,6	3,4
Триметоприм/Сульфаметоксазол	0	Н	Н	0	0	Н	1,4	15,4	Н	2	55	56,2	0	44,2	43,3
Чутливість патогенів до інших антибактеріальних препаратів (%)															
Норфлоксацин	66,7	Н	Н	42,9	44,4	Н	31,4	15,4	Н	22,2	12	0	22,7	3,2	0
Левофлоксацин	×	Н	Н	0	×	Н	0	Н	Н	Н	Н	×	11,1	12,5	10,3
Чутливість патогенів до антибактеріальних препаратів, які не увійшли до переліку Наказу МОЗУ від 5.04.2007 р. № 167 (%)															
Коломіцин/Колістин	100	Н	Н	71,4	×	Н	81,8	×	Н	100	97,9	100	100	98,5	98,4
Тайгещіклін	Н	Н	Н	Н	×	Н	Н	Н	Н	Н	79,2	77,8	×	56,7	56,7

Примітка. Н — дослідження не проводилися, × — недостатньо даних.

2014 рр. відповідно дорівнювала 0–6,9 %. Виявлено стійкий тренд щодо зниження чутливості НГНБ до норфлуксацину (НФ) за 2011–2014 рр.: 44,4; 15,4; 12; 3,2 %; *A. baumannii* до НФ у 2013–2014 рр. була взагалі нечутливою. У 2014 р. чутливість НГНБ до левофлуксацину становила 12,5 %, *A. baumannii* — 10,3 %. Відзначено тенденцію до зниження чутливості до гліцилцикліну тайгецикліну за 2013–2014 рр. як НГНБ: з 79,2 до 56,7 %, так і *A. baumannii* — з 77,8 до 56,7 % (див. табл. 1).

З усіх АБП тільки коломіцин/колістин в 2013–2014 рр. демонстрував ідеально високу активність щодо НГНБ — 97,9 і 98,5 %, так і *A. baumannii* — 100 і 98,4 %.

Таким чином, аналіз даних локального мікробіологічного моніторингу за період 2003–2014 рр. свідчить про зростання частки НГНБ, *A. baumannii* як клінічно значущого етіологічного чинника розвитку шпитальних інфекційних ускладнень у ВХП при критичному зниженні чутливості цих патогенів до АБП з «антисиньогнійною активністю». Зазначені факти лише підтверджують дані D. L. Paterson et al. (2015) про надшироку АБР шпитальних штамів *A. baumannii* з чутливістю патогену лише до 1–2-го класів АБП [8]. Авторитетні експерти [2] вважають недоцільним використання для стартової емпіричної АБТ шпитальної інфекції АБП, чутливість до яких менше 70 %. З цих позицій, за даними локального мікробіологічного моніторингу, таким вимогам відповідає лише коломіцин/колістин [9; 10]. Однак особливості фармакокінетики колістину потребують комбінованої АБТ для зменшення його токсичності та підвищення ефективності АБТ. Клінічно доцільні використання екстракорпоральної АБТ [4]. Тобраміцин, тайгециклін у 2014 р. зберегли активність більш ніж 50 %, але менше 70 %. Для підвищення ефективності цих АБП доцільні комбінована АБТ, у тому числі з рифампіном [8–10], і екстракорпоральна АБТ. До 11 (78,6 %) із 14 АБП, які рекомендовані Наказом МОЗ України від 5.04.2007 р. № 167 для лікування НГНБ-інфекції, відмічено зниження чутливості НГНБ і *A. baumannii* до рівня <25 %, і згідно з Наказом МОЗ України [3] АБП (див. табл. 1) не можуть бути використані для стартової емпіричної АБТ.

Висновки

Локальний мікробіологічний моніторинг госпітальної флори лікувальних установ, відділень хірургічного профілю виявляє клінічно значущі збудники шпитальної інфекції, ступінь їх резистентності до протимікробних препаратів і служить головним чинником вибору оптимального препарату або комбінації препаратів для стартової емпіричної протимікробної терапії. Значне зростання у відділеннях хірургічного профілю ДОКТМО з 2010 по 2014 рр. частки НГНБ, *A. baumannii* як клінічно значущих збудників госпітальних інфекційних ускладнень при критичному зниженні чутливості цих патогенів до протимікробних препаратів з «антисиньогнійною активністю» відповідає світовим тенденціям і потребує оптимізації протимікробної терапії шляхом складання формулярних списків, що забороняють використання препаратів з чутливістю менше 25 %, шляхом упровадження прогресивних методик, які включають продовжене в часі введення «залежних від часу» антибіотиків, комбіновану й екстракорпоральну протимікробну терапію в комплекс лікувальних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбич Ю. Л. Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii* / Ю. Л. Горбич, И. А. Карпов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 67–73.
2. Кулабухов В. В. Современные возможности преодоления антибактериальной резистентности у грамотрицательных микроорганизмов / В. В. Кулабухов, А. Г. Чижов, А. Н. Кудрявцев // Приложение к журналу Consilium medicum. Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 21–26.
3. Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів : Наказ МОЗ України від 04.04.2012 № 236 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120404_236.html
4. Нестеренко А. Н. Обоснование альтернативной технологии экстракорпоральной антибиотикотерапии с использованием донорских отмывтых эритроцитов у пациентов с анемией при тяжелом хирургическом сепсисе [Электронный ресурс] / А. Н. Нестеренко, В. И. Черный, Ф. И. Гюльмамедов // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3/4 (11/12). – С. 248–257. – Режим доступа : http://www.mmt.zmapo.edu.ua/mmt_ukr/archive.html
5. Fatal Outbreak of an Emerging Clone of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* With Enhanced Virulence / C. L. Jones, M. Clancy, C. Honnold [et al.] // Clin Infect Dis. – 2015. – Vol. 61. – P. 145–154.
6. Manchanda V. Multidrug Resistant *Acinetobacter* [Electronic resource] / V. Manchanda, S. Sanchaita, N. P. Singh // J Glob Infect Dis. – 2010, Sep-Dec. – Vol. 2 (3). – P. 291–304. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946687/?report=printable>
7. Pendleton J. N. Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens / J. N. Pendleton, S. P. Gorman, B. F. Gilmore // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2013. – Vol. 11 (3). – P. 297–308.
8. Paterson D. L. Editorial Commentary: The New *Acinetobacter* Equation : Hypervirulence Plus Antibiotic Resistance Equals Big Trouble / D. L. Paterson, P. N. A. Harris // Clin Infect Diseases. – 2015. – Vol. 61 (2). – P. 155–156.
9. Vesser Kift E. Systematic Review of the Evidence for Rational Dosing of Colistin / E. Vesser Kift, G. Maartens, C. Bamford // S. Afr. Med. J. – 2014. – Vol. 104 (3). – P. 183–186.
10. Viehman J. A. Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections / J. A. Viehman, M. H. Nguyen, Y. Doi // Drugs. – 2014. – Vol. 74 (12). – P. 1315–1333.

REFERENCES

1. Gorbich Yu.L., Karpov I.A. The importance of the adequate empiric antimicrobial therapy in nosocomial infections caused by *Acinetobacter baumannii*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimitkrobnaya khimioterapiya* 2012; 14 (1): 67-73.
2. Kalabukhov V.V., Chizhov A.G., Kudryavtsev A.N. Modern Opportunities of overcoming of antibiotic resistance in the Gram-negative organisms. *Supplement to the journal Consilium medicum. Khirurgiya*. 2011; 2: 21-26.
3. Order of the Ministry of Health of Ukraine 04.04.2012 N 236 “On the organization of the control and prevention of postoperative inflammatory infections caused by pathogens resistant to antimicrobial drugs action”. <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn20120404236.html>

4. Nesterenko A.N., Cherniy V.I., Gulmammadov F.I. Substantiation of alternative technology of extracorporeal antibiotic therapy using donor washed erythrocytes in patients with anemia in severe surgical sepsis. *Suchasni medychni tekhnologii*. 2011; 3/4 (11/12): 248-257. http://www.mmt.zmapo.edu.ua/mt_ukr/archive.html
5. Jones C.L., Clancy M., Honnold C., Singh S., Snesrud E., Onmus-Leone F., McGann P., Ong A.C., Kwak Y., Waterman P., Zurawski D.V., Clifford R.J., Lesho E. Fatal outbreak of an Emerging Clone of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* With Enhanced Virulence. *Clin Infect Dis* 2015, 61: 145-54
6. Manchanda V., Sanchaita S., Singh N.P. Multidrug Resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis* 2010 Sep-Dec; 2 (3): 291-304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946687/?report=printable>
7. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 (3): 297-308.
8. Paterson D.L., Harris P.N.A. Editorial Commentary: The New *Acinetobacter* Equation: Hypervirulence Plus Antibiotic Resistance Equals Big Trouble. *Clin Infect Diseases* 2015; 61 (2): 155-156.
9. Vesser Kift E., Maartens G., Bamford C. Systematic Review of the Evidence for Rational Dosing of Colistin. *S Afr Med J* 2014; 104 (3): 183-186.
10. Viehman J. A., Nguyen M. H., Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Drugs* 2014; 74 (12): 1315-1333.

Надійшла 1.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Буднюк

УДК 616.37-002-036.11-036.4:615.032:14

Я. М. Підгірний, Б. Я. Підгірний¹

ЛИБЕРАЛЬНА vs РЕСТРИКТИВНА ТЕХНОЛОГІЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАННІЙ СТАДІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ: КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна,*

¹Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

УДК 616.37-002-036.11-036.4:615.032:14

Я. М. Підгірний, Б. Я. Підгірний

ЛИБЕРАЛЬНАЯ vs РЕСТРИКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ В РАННЕЙ СТАДИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность. Одной из старатегических проблем лечения больных в ранней стадии острого панкреатита остается избрание технологии инфузионной терапии (ИнфТ). Недостаточное количество и неадекватное качество не обеспе-

чивает адекватное поступление кислорода к тканям, которое им необходимо для обеспечения метаболических нужд. С другой стороны, гипervолемическая ИнфТ приводит к серьезным осложнениям у этих больных.

Цель исследования — изучить влияние либеральной и рестриктивной технологии инфузионной терапии на респираторную функцию легких и динамику абдоминального компартмент-синдрома у больных острым панкреатитом.

Материал и методы. Обследованы 92 больных с диагнозом острого панкреатита. У 48 больных обследование проводили ретроспективно, по данным историй болезни. У всех пациентов выполнялась либеральная ИнфТ. Проспективно обследованы 44 больных. В этой группе пациентов проводили рестриктивную технологию ИнфТ.

Результаты. У больных с либеральной технологией ИнфТ положительный баланс жидкости (в первые 7 дней лечения) приводил к увеличению интраабдоминального давления до (20 ± 1) мм рт. ст. и уменьшению респираторного индекса с 305 ± 15 до 198 ± 6 ($p < 0,05$). У больных проспективной группы проведение ИнфТ по рестриктивной технологии сопровождалось достоверно меньшим увеличением интраабдоминального давления и стабильными показателями респираторного индекса в ранней стадии острого панкреатита.

Выводы. Рестриктивная технология ИнфТ у больных в ранней стадии тяжелого панкреатита приводит к уменьшению темпа увеличения интраабдоминального давления и не влияет отрицательно на показатель респираторного индекса. При назначении тех или иных препаратов для ИнфТ необходимо, кроме фармакологических характеристик, учитывать и их стоимость, которая существенно ниже у отечественных препаратов.

Ключевые слова: инфузионная терапия, острый панкреатит, абдоминальный компартмент-синдром.

UDC 616.37-002-036.11-036.4:615.032:14

Ya. M. Pidgirnyy, B. Ya. Pidgirnyy

LIBERAL vs RESTRICTIVE TECHNOLOGY OF INFUSION THERAPY IN PATIENTS ON THE EARLY STAGES OF ACUTE PANCREATITIS: THE CLINICAL AND ECONOMIC SUBSTANTIATION

Urgency. One of the strategic issues in the treatment of patients with severe pancreatitis on the early stage still is the choice of infusion therapy (InfT) technology. An insufficient volume and quality of InfT does not provide adequate tissue perfusion and therefore does not provide an adequate supply of oxygen and pharmacological agents in the area of inflammation. On the other hand, an excessive InfT leads to accumulation of fluid in the interstitial tissues of both the inflammation area and other organs.

Material and methods. We have examined 92 patients diagnosed with acute pancreatitis. In 48 patients the examination was performed retrospectively, according to their medical records. All patients underwent a liberal infusion therapy. 44 patients were examined prospectively. In this group of patients a restrictive technology of infusion therapy was used.

Results. In patients, who underwent infusion therapy according to the liberal technology, positive fluid balance was 9.3 ± 1.7 l in the first 7 days of intensive therapy. At the same time, intra-abdominal pressure was increased to 20 ± 1 mm Hg and respiratory index was reduced (p_aO_2 / FiO_2 decreased from 300 ± 10 to 220 ± 8). In the prospective group of patients positive fluid balance was only 1.3 ± 0.6 l, accompanied by significantly lower growth of intra-abdominal pressure and by reduction of respiratory index.

Conclusion. The restrictive technology of InfT in patients on the early stage of severe pancreatitis leads to reduction of its complications, including increased intra-abdominal pressure and decreased respiratory index.

Key words: infusion therapy, acute pancreatitis, abdominal compartment syndrome.

Однією зі стратегічних проблем лікування хворих на ранній стадії тяжкого панкреатиту досі залишається вибір технології інфузійної терапії (ІнфТ) [1–3]. Недостатній об'єм і якісний склад ІнфТ не забезпечує адекватної перфузії тканин, а отже, адекватного постачання кисню та фармакологічних препаратів у зону запалення. З другого боку, надмірна ІнфТ призводить до нагромадження рідини як в інтерстиції взагалі, так і, особливо, в інтерстиції зони запалення, де осмолярність на 60–70 мосмоль/л вища за осмолярність плазми крові (у разі гострого панкреатиту це органи інтраабдомінальної порожнини). Крім того, перевантажується інтерстицій легень, що зумовлює розвиток респіраторного дистрес-синдрому. Тому обговорення різних технологій ІнфТ у хворих на тяжкий панкреатит, на наш погляд, залишається вкрай актуальним.

Мета дослідження — вивчити вплив ліберальної та рестриктивної технології інфузійної терапії на респіраторну функцію легень і динаміку абдомінального компартмент-синдрому у хворих на гострий панкреатит.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 92 хворих (30 жінок і 62 чоловіки), які надійшли до Львівської обласної клінічної лікарні з діагнозом гострого панкреатиту з 2009 по 2015 рр. Причиною гострого панкреатиту у 68 пацієнтів була жовчно-кам'яна хвороба і мікролітіаз, у 18 хворих — зловживання алкоголем, а у 4 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний панкреатит. У рамках дослідження виконано обсерваційні нерандомізовані ретроспективне та проспективне когортні дослідження з метою уточнення впливу ліберальної та рестриктивної технологій ІнфТ на респіраторну функцію легень і динаміку абдомінального компартмент-синдрому у хворих на гострий панкреатит. У 48 пацієнтів обстеження виконували ретроспективно, за даними історій хвороби. У всіх хворих виконували ліберальну ІнфТ. Проспективно обстежені 44 хворих. У цієї групи пацієнтів застосовували рестриктивну технологію ІнфТ.

Обстеження з метою верифікації діагнозу та тяжкості гострого панкреатиту, а також його лікування проводили згідно зі «Стандартами діагностики і лікування гострого панкреатиту» (методичні рекомендації, Київ, 2005) [4]; «Протоколами діагностики і лікування гострого панкреатиту» (посібник для лікарів, Київ, 2007) [5; 6] та Міжнародної настанови з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку (2012) [7].

Респіраторну функція легень у процесі проведення ІнфТ контролювали за показником респіраторного індексу (p_aO_2/FiO_2), а динаміку абдомінального компартмент-синдрому — за показником інтраабдомінального тиску.

Усі отримані результати обробляли статистично за допомогою програмного пакета MSExcel. Обчислювали середнє значення та довірчі інтервали. Відмінності вважали статистично значущими за табличною величиною показника Ст'юдента (t) і $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Абсолютно обґрунтованим є твердження В. І. Чернія (2015) про те, що ІнфТ була і залишається одним з головних інструментів впливу на гомеостаз хворих. Вона усуває волемічні, метаболічні, електролітні та інші порушення гомеостазу критичних хворих [1]. Разом з тим, надмірний внутрішньосудинний об'єм ятрогенного генезу призводить до ускладнень і зростання періопераційної летальності. На наш

погляд, причиною неадекватної ІнфТ, з одного боку, є відсутність «ідеального» препарату, а з другого — адекватного контролю фізіологічних і біохімічних параметрів, на які впливають інфузійні посередники та складність їх комплексної оцінки.

Boyd J. H. et al. (2011) вказує, що центральний венозний тиск (ЦВТ) у хворих із септичним шоком корелював з водним балансом лише у перші 12 год ІнфТ [8]. У наступні 4 дні позитивний водний баланс, який ґрунтувався на ЦВТ, був пов'язаний з ризиком збільшення летальності. Автор робить висновок про те, що ЦВТ можна використовувати для контролю ІнфТ тільки в перші 12 год. Marik P. E. et al. (2013) на основі великого метааналізу дійшли висновку, що моніторинг ЦВТ не може передбачити відповідь на волемічне навантаження при проведенні ІнфТ і тому для таких цілей у клініці недоцільно використовувати ЦВТ [9], а Cessoni M. et al. (2011) вказують на те, що артеріальний тиск (АТ), ЦВТ і темп сечовиділення є грубими індикаторами гемодинамічного статусу. «Золотим стандартом» для моніторингу відповіді на ІнфТ є постійне вимірювання серцевого викиду [10].

У нашому дослідженні під час надходження до стаціонару хворі ретроспективної та проспективної груп не відрізнялися між собою за такими показниками як вік, стать, тяжкість панкреатиту, стан і поліорганна дисфункція (табл. 1)

Нами проаналізовано об'єм ІнфТ і темп сечовиділення у хворих ретроспективної (ІнфТ проводили за ліберальною технологією) та проспективної груп (ІнфТ проводили за рестриктивною технологією). Як показано у табл. 2, об'єм ІнфТ у хворих ретроспективної групи на ранній стадії гострого панкреатиту на кожному етапі дослідження (перші 7 діб захворювання) був статистично значуще більшим ($p < 0,05$) порівняно з хворими проспективної групи.

Темп сечовиділення у хворих обох груп був практично однаковим. Позитивний водний баланс у пацієнтів із тяжким панкреатитом корелював з динамікою інтраабдомінального тиску (рис. 1), який у хворих із ліберальною технологією ІнфТ на

Таблиця 1

Характеристика хворих на гострий панкреатит при надходженні до стаціонару

Показник	Група хворих	
	ретроспективна, n=48	проспективна, n=44
Вік хворих	42±4	45±3
Стать, чол./жін.	30/18	28/16
Тяжкість стану (APACHE II), бали	21,13±0,80	23,11±0,80
Тяжкість СПОД (SOFA), бали	10,11±1,10	11,09±0,80
Тяжкість панкреатиту (Ranson's scale), бали	5,5±0,2	5,9±0,2
Нt	0,54±0,02	0,55±0,02
ЦВТ, см вод. ст.	2,5±0,3	2,0±0,4
САТ, мм рт. ст.	64±2	62±2
ЧСС, уд./хв	122±10	128±8

**Об'єм інфузійної терапії та темп сечовиділення
у хворих на ранній стадії тяжкого панкреатиту**

Група хворих	Показник	День хвороби						
		1	2	3	4	5	6	7
Ретроспективна	Об'єм ІнфТ*, мл/кг за 24 год	55±3	51±3	39±7	45±5	39±6	40±3	39±5
	Темп сечовиділення, мл/(кг·год)	0,8± ±0,1	0,9± ±0,1	1,6± ±0,4	1,2± ±0,3	1,4± ±0,4	1,2± ±0,1	1,2± ±0,2
Проспективна	Об'єм ІнфТ*, мл/кг за 24 год	39±3*	26±2	26±5	35±6	26±3	32±4	26±3
	Темп сечовиділення, мл/(кг·год)	0,7± ±0,2	1,0± ±0,1	1,1± ±0,3	1,3± ±0,3	1,0± ±0,3	1,3± ±0,3	1,3± ±0,1

Примітка. * — статистично значуща різниця між показниками об'єму інфузійної терапії на кожному етапі дослідження ($p \leq 0,05$).

всіх етапах дослідження статистично значуще перевищував аналогічний показник у хворих, яким проводилася рестриктивна ІнфТ.

Об'єктивним критерієм діагностики респіраторного дистрес-синдрому вважається величина респіраторного індексу (p_aO_2/FiO_2). Слід відмітити, що вже при надходженні пацієнтів до клініки анестезіології та інтенсивної терапії (2–3-й день з моменту виникнення захворювання) $p_aO_2/FiO_2 = 305 \pm 15$, що ми розцінювали як наявність респіраторного дистрес-синдрому легкого ступеня тяжкості. У хворих на гострий панкреатит, яким проводили рестриктивну ІнфТ, величина респіраторного індексу на всіх етапах дослідження статистично значуще не відрізнялася від вихідного значення ($p > 0,05$). А у хворих, яким проводили ліберальну ІнфТ, величина респіраторного індексу знижувалася на 3-й день проведення ІнфТ до 198 ± 6 ($p < 0,05$), що побічно може вказувати на перевантаження інтерстицію легень рідиною (рис. 2).

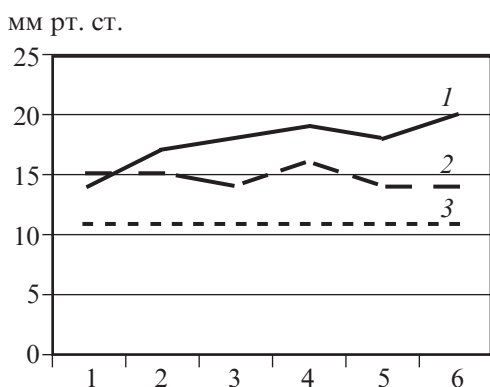


Рис. 1. Динаміка інтраабдомінального тиску у хворих на тяжкий панкреатит (рання стадія): 1 — ретроспективна група; 2 — проспективна група; 3 — норма

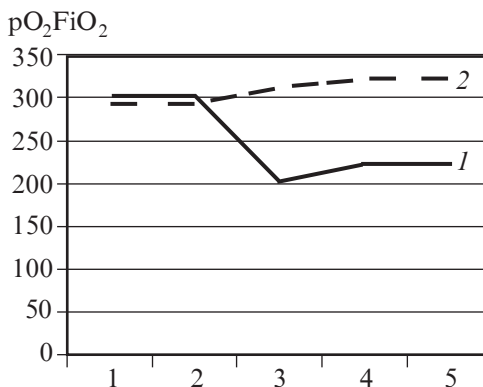


Рис. 2. Динаміка респіраторного індексу у хворих на тяжкий панкреатит (рання стадія): 1 — ретроспективна група; 2 — проспективна група

Об'єм ІнфТ, при проведенні її за рестриктивною технологією, ми призначали, орієнтуючись на темп сечовиділення, намагаючись утримувати останній у межах не менше 0,5–1 мл/(кг·год).

Ще одним дискусійним питанням, на наш погляд, залишається якісний склад ІнфТ. І справа тут не лише у вічній «колоїдно-кристалоїдній» проблемі. Багато поколінь анестезіологів виросло з розумінням того, що 0,9 % розчин NaCl є «фізіологічним» розчином. Останнім часом це твердження піддається серйозним сумнівам. Дедалі частіше можна почути думку, що застосування 0,9 % розчину NaCl призводить до виникнення гіперхлоремічного ацидозу.

Слід зауважити, що внаслідок дегідратації страждають усі три водні компартменти організму, склад і об'єм яких наведено в табл. 3.

Проводячи рідинну ресусcitaцію, ми безпосередньо впливаємо на внутрішньосудинний (позаклітинний) компартмент (плазму), але мусимо прогнозувати міграцію рідини між усіма трьома водними компартментами організму людини.

Фармако-економічні показники основних кристалоїдів, які використовуються в Україні, наведено в табл. 4.

Найважливішими характеристиками кристалоїдів є ступінь збалансованості та наявність носіїв резервної лужності. Звичайно, що найменш збалансованим є 0,9 % розчин NaCl, але при гіперкаліємії, гіпохлоремічному алкалозі він має безперечну перевагу порівняно зі збалансованими розчинами. Носії резервної лужності (лактат, ацетат, малат, фумарат) — це речовини, які в процесі метаболізму перетворюються в гідрокарбонат. Збалансовані кристалоїди з високим вмістом цих речовин протипоказані хворим з алкалозом та тяжкою печінковою дисфункцією. А розчини, які містять високий рівень калію (Стерофундин, Йоностерил), протипоказані хворим із гострим ушкодженням нирок. Слід зауважити, що і цінова політика свідчить не на користь указаних препаратів.

Таблиця 3

Електролітний склад рідинних компартментів організму людини

Електроліти	Плазма	Інтерстицій	Внутрішньоклітинна рідина
Na ⁺ , ммоль/л	135–145	143	10
K ⁺ , ммоль/л	3,5–5,3	4,0	155
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,2–2,6	1,3	<0,001(вільн. Ca ²⁺)
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,8–1,2	0,7	15
Cl ⁻ , ммоль/л	94–105	115	8
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	25	28	10
H ₂ PO ₄ ⁻ , ммоль/л	1	1	65
SO ₄ ⁻ , ммоль/л	0,5	0,5	10
Осмолярність, мосмоль/л	275–310	—	—
pH	7,35–7,45	7,4	7,2
Об'єм	≈ 4 % МТ	≈ 16 % МТ	≈ 40 % МТ

Склад деяких полійонних розчинів

Склад	Розчин 0,9 % NaCl	Стеро-фундин (“В. Braun”)	Розчин Хартмана («Інфузія»)	Рингер-лактат («Інфузія»)	Йоно-стерил (“Fresenius Kabi”)	Розчин Дарроу («Інфузія»)
Na ⁺ , ммоль/л	154	140	131	130	137	121
Cl ⁻ , ммоль/л	154	127	111	109	110	94
K ⁺ , ммоль/л	—	4,0	5	4	4,0	3,6
Буфер, ммоль/л	0	Ацетат ²⁴	Лактат ²⁹	Лактат ²⁸	Ацетат ³⁶	Лактат ⁵³
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	0	2,5	2	1,4	2,0	104
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0	1,0	0	0	1,0	—
Глюкоза, ммоль/л	0	—	0	0	—	—
pH	4,5–7,0	—	5,0–7,0	6,0–7,5	—	—
Осмолярність, мосмоль/л	308	304	278	273	290	314
Ціна 1 фл., грн	≈ 13,50	≈ 49	≈ 3 2	17,50	—	≈ 33

Висновки

Рестриктивна технологія інфузійної терапії у хворих на ранній стадії тяжкого гострого панкреатиту приводить до зменшення темпу зростання інтраабдомінального тиску (тобто до поліпшення перфузії органів черевної порожнини) та не впливає негативно на показник респіраторного індексу, що може вказувати на зменшення перевантаження інтерстиціального компартменту легень. Призначаючи ті чи інші препарати для інфузійної терапії, слід, крім фармакологічних характеристик, враховувати також їхню вартість, яка є суттєво меншою у вітчизняних препаратів (фармакологічні характеристики їх є практично однаковими із зарубіжними аналогами).

ЛІТЕРАТУРА

1. Черний В. И. Актуальные аспекты инфузионной терапии / В. И. Черний // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 3 (66). – С. 43–54.
2. Cruz-Santamaria D. M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / D. M. Cruz-Santamaria, C. Taxonera, M. Giner // World J Gastrointest. Pathophysiol. – 2012. – N 3 (3). – P. 60–70.
3. Острые панкреатиты: эпидемиология, этиология, патогенез, интенсивная терапия, хирургическое лечение : монография / редкол. : Л. О. Мальцева, О. Б. Кутовой, Ю. Ю. Кобеляцкий [и др.]. – Днепропетровск : ООО «ЛізуновПрес», 2014. – 193 с.
4. Коновалов С. П. Стандарты диагностики і лікування гострого панкреатиту : метод. рекомендації / С. П. Коновалов, В. П. Терлецький, Г. Г. Рошнін. – К., 2005. – 27 с.
5. Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита : пособие для врачей / С. Ф. Багненко, А. Д. Толстой, В. Б. Красногоров [и др.]. – К., 2007. – 12 с.

6. *Шок при остром панкреатите : пособие для врачей / А. Д. Толстой, В. П. Павлов, Е. В. Захарова, С. А. Бекбаусов. – К., 2007. – 76 с.*
7. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (SSC – Guidelines: 2012) // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 38. – N 1. – P. 296–327.*
8. *Boyd J. Fluid resuscitation in septic shock / J. Boyd // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, N 2. – P. 259–265.*
9. *Marik P. E. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense / P. E Marik // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, Is. 7. – P. 1774–1781.*
10. *Cessoni M. What is fluid challenge? / M. Cessoni // Current opinion CC. – 2011. – Vol. 17. – P. 290–295.*

REFERENCES

1. Cherniy V.I. Actual aspects of infusion therapy. *Meditcina neotlozhnykh sostoyaniy* 2015; 3 (66): 43-54.
2. Cruz-Santamaria D.M, Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest. Pathophysiol.* 2012; 3 (3): 60-70.
3. Maltseva L.O., Kutovoy A.B., Kobylyatskiy Yu.Yu. *Ostrye pankreatity: epidemiologiya, etiologiya, patogenez, intensivnaya terapiya, khirurgicheskoye lecheniye. Monografiya.* Dnipropetrovsk, Lizunov Pres. 2014, 192 p.
4. Konovalov S.P., Terletskiy V.P., Roshchin G.G. The standards of acute pancreatitis diagnostics and treatment. (Methodological recommendations). Kyiv, 2005. 27 p.
5. Bagnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnogorov V.B. et al. Acute pancreatitis diagnostics and treatment protocols (Manual for Physicians) – Kyiv. 2007, 12 p.
6. Tolstoy A.D. *Shok pri ostrom pankreatite. Posobie dlya vrachey* [Shock in acute pancreatitis (Manual for Physicians)]. Kyiv, 2007; 76 p.
7. Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (SSC – Guidelines: 2012). *Intensive Care Med* 2013; 38: 296-327.
8. Boyd J. Fluid resuscitation in septic shock. *Crit. Care Med* 2011; 39: 259-265.
9. Marik P.E. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit. Care Med* 2013; 41: 1774-1781.
10. Cessoni M. What is fluid challenge? *Current opinionin CC.* 2011; 17: 290-295.

Надійшла 1.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. М. Нестеренко

О. Л. Барбараш, Е. В. Фанаскова, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич
**ЦЕЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ
ГЕМОСТАЗА В КАРДИОХИРУРГИИ —
ИЗМЕНЕНИЕ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ
СТРАТЕГИИ?**

*ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово,
Российская Федерация*

УДК 616.12-089:616-005.1-08

О. Л. Барбараш, Е. В. Фанаскова, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич
**ЦЕЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА В КАРДИО-
ХИРУРГИИ — ИЗМЕНЕНИЕ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРАТЕ-
ГИИ?**

Целью исследования стали обоснование изменения трансфузионной стратегии у пациентов с сохраненной базовой терапией дезагрегантами и оценка у этой группы эффективности, безопасности и клинико-экономической целесообразности цель-ориентированной коррекции гемостаза.

Материалы и методы. Изучалось изменение стратегии трансфузионной терапии во время кардиохирургических вмешательств при вариантах предоперационной антиагрегантной терапии пациентов и расширении диагностических тестов гемостаза. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации трансфузиологической службы учреждения и 1356 историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию в условиях искусственного кровообращения. Помимо стандартных показателей коагулограммы, определялись значения агрегатограммы, теста генерации тромбина, пик концентрации (peak thrombin, нмоль/л) и время запаздывания (lag time, с), общая форма и отдельные показатели низкочастотной пьезоэластограммы.

Результаты. Установлено, что определение дополнительных параметров коагуляционного звена гемостаза позволяет значительно снизить общее количество и изменить структуру трансфузионного обеспечения. Показана безопасность сохранения полноценной антиагрегантной терапии в предоперационной подготовке к кардиохирургическому вмешательству при цель-ориентированной коррекции гемостаза в периоперационный период.

Выводы. Изменение стратегии трансфузионной коррекции, хотя и связано с увеличением первичных затрат, приводит к сокращению как числа реципиентов донорской крови, так и количества трансфузий одному реципиенту, что, в свою очередь, снижает риск развития трансфузий-ассоциированных осложнений и повышает суммарную фармакоэкономическую эффективность госпитального периода.

Ключевые слова: трансфузионное обеспечение, кардиохирургия, антиагрегантная терапия, донорский тромбоконцентрат, агрегатограмма, тест генерации тромбина.

UDC 616.12-089:616-005.1-08

O. L. Barbarash, E. V. Fanaskova, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich
**GOAL-DIRECTED HEMOSTATIC THERAPY IN CARDIAC SURGERY —
CHANGES IN TRANSFUSION STRATEGY?**

The aim of the study were changes in support of transfusion strategies justification in patients with preserved antiplatelet basic therapy, and efficacy evalua-

tion in this group of safety and clinical feasibility goal-oriented correction of hemostasis.

Materials and methods. We studied the change in strategy transfusion therapy during cardiac surgery in the preoperative antiplatelet therapy variants and extension of diagnostic tests of hemostasis. Was provided a retrospective analysis of transfusion service establishments medical documentation and 1356 histories of patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. In addition to standard coagulation tests were determined values of platelet aggregation test, thrombin generation test, the peak concentration (peak thrombin, nmol / L) and lagtime (sec), and the overall shape of the low-frequency pyzoelastography.

Results. It has been established that the definition of additional parameters of coagulation hemostasis allows significantly reduce the total amount and change the structure of transfusion support. Demonstrated the safety of complete antiplatelet therapy in the preoperative preparation for cardiac surgery at the goal-directed correction of hemostasis in the perioperative period.

Conclusion. Changes in the strategy of transfusion therapy during cardiac surgical procedures as well as hemostasis diagnostic tests have been studied and developed in different options of preoperative management of patients under antiplatelet therapy. The determination of additional coagulation parameters of hemostasis allows reducing the total number and changing the structure of transfusion requirements. Continuation of antiplatelet therapy in the preoperative period proved to be safe for goal-directed hemostatic therapy in the perioperative period.

Key words: transfusion therapy, cardiac surgery, antiplatelet therapy, donor platelet concentrate, platelet aggregation, thrombin generation test.

Введение

Хирургические вмешательства с искусственным кровообращением (ИК) характеризуются высокой трансфузионной активностью. Совершенствование технологий ИК постепенно снижает потребность в переливании крови и ее компонентов, но из-за увеличения числа пациентов с неблагоприятным сочетанием факторов риска/тяжелой соматической патологии, требующих сохранения базовой антиагрегантной терапии в дооперационном периоде, ситуация в целом практически не меняется [1].

До 50–60 % кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде получают аллогенные компоненты крови, что составляет до 20 % всех запасов трансфузионных консервантных сред [2].

После коронарного шунтирования реоперации по поводу кровотечений требуются в 2–9 % случаев. Развитие кровотечений сопровождается значительным удорожанием стоимости лечения пациентов из-за увеличения времени пребывания в отделении интенсивной терапии числа гемотрансфузий, что ассоциировано с развитием респираторных осложнений и почечной дисфункции [3–5].

Общепринятый стандарт коррекции приобретенного дефицита факторов свертывания свежезамороженной плазмы (СЗП) не коррелирует с клиническим эффектом по остановке кровотечения, но обуславливает высокие объемы трансфузии, развитие острого повреждения легких и снижение инфекционной безопасности [6].

Европейским медицинским агентством сделаны выводы о возможности применения концентратов протромбинового комплекса (КПК) с целью коррекции дефицита гемостатических факторов [7]. Клинический парадокс заключается в сохране-

нии баланса риска развития ишемических событий при отмене антиагрегантов в предоперационном периоде с целью профилактики геморрагических осложнений [8] и повышением частоты кровотечений при продолжении антитромбоцитарной терапии [9]: риск, связанный с продолжением антитромбоцитарной терапии (увеличение объема кровопотери на 50 % при терапии аспирином — без увеличения частоты кровотечений и влияния на смертность — связан с повышением потребности в гемотрансфузиях в среднем на 30 %), конкурирует с риском, обусловленным прекращением приема антиагрегантов [10]. При этом, с таких позиций применение периоперационной «переходной» терапии гепаринами по-прежнему остается спорным.

Цель исследования — обоснование изменения трансфузионной стратегии у пациентов с сохраненной базовой терапией дезагрегантами и оценка у этой группы эффективности, безопасности и клинико-экономической целесообразности цельноориентированной коррекции гемостаза.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации трансфузиологической службы учреждения и 1356 историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых коронарному шунтированию в условиях ИК в клинике учреждения в 2012–2014 гг. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом учреждения при письменном информированном согласии пациентов. Учитывали количество и долю реципиентов компонентов донорской крови, структуру гемотрансфузий во время и после операции, а также потребность в аллогенных гемокомпонентах в расчете на одного реципиента. Оценивались клинические показатели: дренажные потери в постоперационном периоде (мл/кг); осложнения, потенциально связанные с трансфузиями (острое повреждение легких, почечная дисфункция), и количество рестернотомий по поводу кровотечений; их динамика при изменении стратегии предоперационной подготовки (сохранение базовой антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС) и коррекции гемостаза (введение жестких целевых показателей для проведения трансфузии СЗП, тромбоцитарного концентрата (ТК) и/или пофакторной терапии — КПК (Протромплекс 600, Baxter, Австрия).

Учитывалась прямая затратность гемостатической и трансфузионной терапии и коэффициент «затраты/эффективность» (Кeff). Переливание эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (неизменные показания при $Hb < 90$ г/л и венозной десатурации ≤ 60 %) и СЗП учитывали в литрах и в дозах. Переливание ТК учитывали в «дозах тромбоцитов для взрослого» (ДТВ содержит не менее 3 млрд тромбоцитов).

Помимо стандартных показателей коагулограммы (количество тромбоцитов, МНО, протромбин по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время, концентрация фибриногена, АВС при гепаринизации для ИК и протаминизации), определялись значения агрегатограммы (АГ) с индукторами (АДФ, адреналин, коллаген), теста генерации тромбина — ТГТ (TechnothrombinTGA, Австрия) — пик концентрации (peak thrombin, нмоль/л) и время запаздывания (lag time, с), общая форма и отдельные показатели низкочастотной пьезоэластограммы (ПЭГ, Меднорд, Россия) — интенсивность контактной фазы (ИКК, отн. ед.) и константа тромбиновой активности (КТА, отн. ед.).

С позиции трансфузионной стратегии сравнивались три периода — стандартной трансфузионной тактики (2012) на основании показателей коагулограммы, расширенной трансфузионной терапии с включением пофакторной при сохранении у пациентов антиагрегантов (2013) и цель-ориентированная коррекция гемостаза (далее — АЦКГ; 2014). Алгоритм последней заключался, в том числе, в трансфузии ТК по показателям АГ (с адреналином <40 %, с коллагеном <50 %), инфузии КПК — при значениях ТГТ peak thrombin <280 нмоль/л; lag time <5,5 с. По показателям ПЭГ при избыточных дренажных потерях определялась тактика — продолжение консервативной терапии или хирургический гемостаз (рис. 1).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы “Statistica 6.0”, данные представлены в виде (Me : Q1; Q3), для сравнения связанных групп использовали критерий Вилкоксона.

Результаты работы и их обсуждение

Увеличение числа пациентов с оказанием специализированной высокотехнологической медицинской помощи в учреждении сопровождалось ежегодным увеличением объема трансфузионной терапии. Так, в 2008 г. было перелито 688 л компонентов донорской крови, в 2012 г. объем увеличился до 1161,65 л (на 68 %). В структуре трансфузий стабильно преобладала СЗП — до 64 % в 2012 г. (табл. 1). В 2013 г. в связи с появлением больных ИБС с сохраненной предоперацией коронарного шунтирования антиагрегантной терапией резко возросла доля ТК — с 15,5 до 38,65 %, так как принятый в клинике протокол периоперационного сопровождения предполагал обязательную его трансфузию у этой категории пациентов. Внедренный в 2014 г. АЦКГ с использованием дополнительных коагуляционных тестов позволил не только существенно снизить потребность в ТК (27,2 %), но и в целом потребность в трансфузиях на 40,7 %, в первую очередь, за счет применения при гипокоагуляционных кровотечениях КПК и, соответственно, снижения потребности в СЗП (на 50,3 % в сравнении с 2013 г.).

Учитывая, что потребление плазмы уменьшилось больше, чем эритроцитов, отношение объемов эритроциты/плазма, перелитых в учреждении в 2013 г., составило 0,82, что чуть больше среднероссийского показателя — 0,7, но ниже, чем в многих других развитых странах: Великобритания — 6,8; Финляндия — 6,0; Дания — 5,8; Норвегия — 4,6, где приняты другие протоколы трансфузионного обеспечения кардиохирургических вмешательств.

При кардиохирургических вмешательствах основное количество реципиентов приходится на коррекцию врожденных пороков сердца — до 40,7 % (что в т. ч. связано с необходимостью заполнения контура ИК), менее 4 % — на хирургию сосудов. При этом до 2013 г. при коронарном шунтировании потребность в трансфузиях была больше, чем при хирургии приобретенных пороков — 36,4 и 16,7 % от всех реципиентов соответственно. В 2014 г. количество реципиентов при массивных кардиохирургических вмешательствах сопоставимо — 23,5 и 20,9 % ($p=0,073$). Наиболее высокая трансфузиологическая активность стабильно сохраняется в операционном блоке — до 74,8 % от общего количества гемотрансфузионных сред перелито пациентам интраоперационно, 24,7 % — в послеоперационном периоде в отделении реанимации и менее 1 % в отделении кардиохирургии в послеоперационном периоде, что сопоставимо с зарубежными данными. Применение АЦКГ (см.

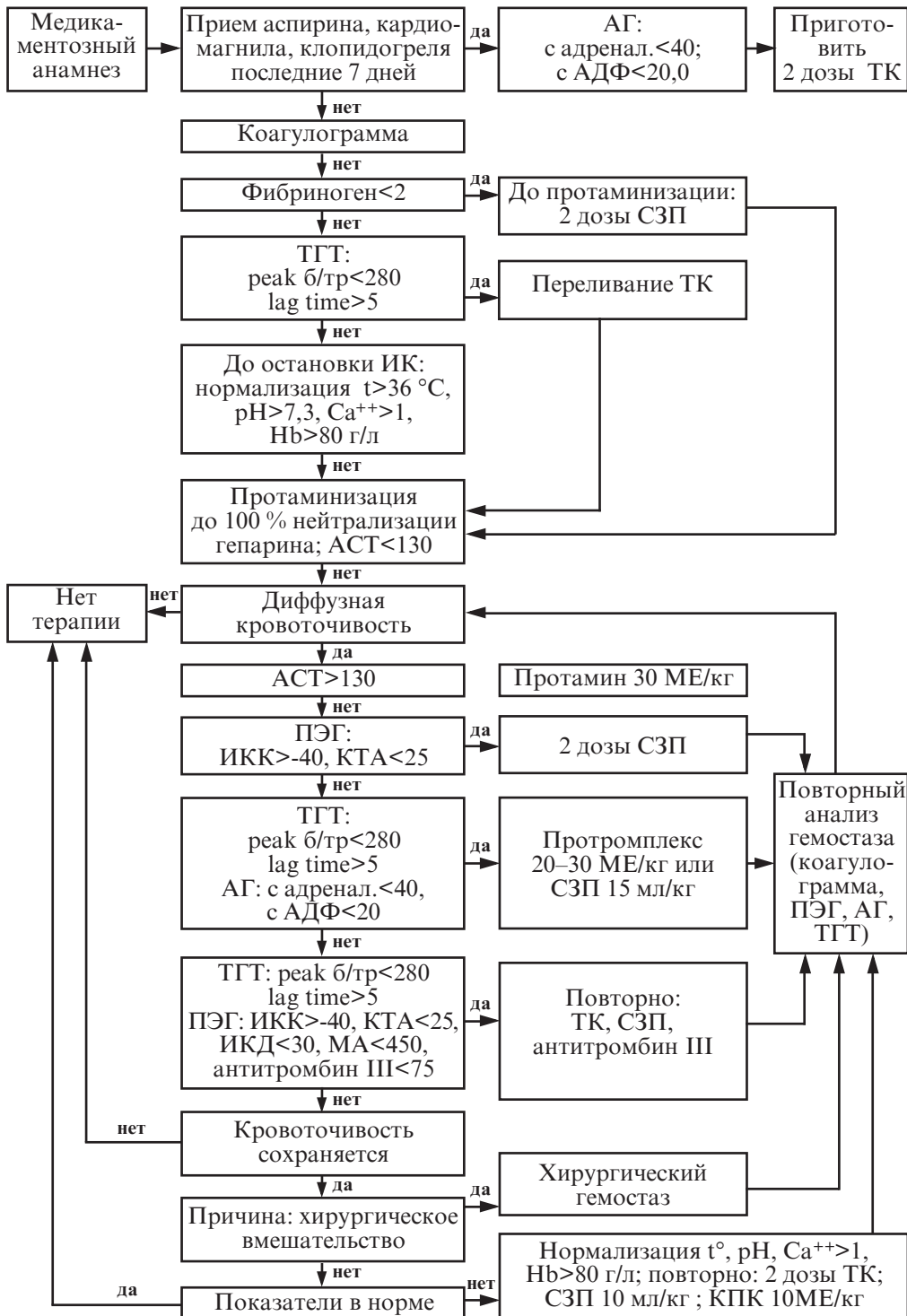


Рис. 1. Алгоритм цель-ориентированной коррекции гемостаза (интраоперационный период)

Потребление донорской крови на этапах исследования, л

Показатель	2012	2013	2014
Потребление донорской крови	1161,65	1382,7	820,2*, **
Эритроцитсодержащие среды	483,85**	383,6	328,7**
Свежезамороженная плазма	735,5**	861,5	401,7*, **
Тромбоконцентрат, дозы	180*	449	223*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении абсолютных значений с 2012 г.; ** — $p < 0,05$ при сравнении абсолютных значений с 2013 г.

рис. 1) снизило не только общее количество гемотрансфузий и реципиентов, но и число трансфузий одному реципиенту (табл. 2).

При анализе клинических результатов по историям болезней исключены случаи экстренных вмешательств; симультантных вмешательств на других артериальных бассейнах или клапанном аппарате; реоперации; пациенты с наличием известных коагулопатий. Средние дренажные потери по годам хотя и достоверно отличались, но эти различия не имели клинического значения (табл. 3).

Отмечено логичное отсутствие предоперационных инфарктов миокарда при сохранении базовой антиагрегантной терапии и снижение частоты гемодинамически значимых нарушений ритма (табл. 4). Число осложнений, связанных с кровотечениями из желудочно-кишечного тракта, также снизилось, что мы объясняем более рациональной гемостатической и гемотрансфузионной терапией в 2013–2014 гг. При

Таблица 2

Количество трансфузий и реципиентов на этапах исследования, п

Показатель	2012	2013	2014	p
Количество реципиентов	915	1015	627	<0,01
Количество гемотрансфузий	4566	4589	2474	0,0155
Количество гемотрансфузий / реципиентов	5	4,5	3,9	0,021

Примечание. p — при сравнении абсолютных значений 2014 с 2013 г.

Таблица 3

Кровопотеря на этапах исследования, мл, М (min; max)

Показатель	2012	2013	2014
Интраоперационно	497,3 (315; 752)	503,5 (370; 785)	491,5 (323; 715)**
6 ч после операции	118,0 (102; 149)	164,3 (137; 199)*	156,1 (129; 212)*
12 ч после операции	157,2 (122; 201)	245,9 (181; 296)*	210,0 (165; 255)*, **
24 ч после операции	243,6 (210; 283)	322,7 (242; 415)*	302,9 (236; 405)*

Примечание. * — $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении с 2012 г.; ** — $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении с 2013 г.

Периоперационные осложнения на этапах исследования, n (%)

Показатель	2012, n=401	2013, n=483	2014, n=472
Предоперационный ОИМ	9 (2,2)	0	0
Послеоперационный ОИМ	0 (0)	3 (0,6)*	2 (0,4)*
Пароксизм ФП/ТП	58 (14,5)	35 (7,2)*	31 (6,6)*
Кровотечение из ЖКТ	3 (0,75)	2 (0,4)*	1 (0,2)*/**
ОПЛ	46 (11,5)	52 (10,8)	32 (6,8)*/**
ОПД	11 (2,7)	7 (1,4)*	4 (0,85)*/**
Ремедиастенотомии	31 (7,7)	28 (5,8)	17 (3,6)*/**
Летальный исход	5 (1,25)	4 (0,8)	4 (0,85)

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении отношений с 2012 г.; ** — $p < 0,05$ при сравнении отношений с 2013 г.; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ФП/ТП — фибрилляция и трепетание предсердий; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ОПЛ — острое повреждение легких; ОПД — острая почечная дисфункция.

применении АЦКГ отмечается почти двухкратное снижение трансфузий-ассоциированных острых повреждений легких и почечных дисфункций, потребовавших диализной терапии. Летальность сопоставима, и ее причины не связаны с кровотечениями или трансфузионной терапией. Более того, если в 2012–2013 гг. только 41,7 % ремедиастенотомий проводились для остановки хирургических кровотечений, а остальные выполнялись на фоне той или иной степени гипокоагуляции, то в 2014 г. количество повторных вмешательств значительно уменьшилось и они были связаны только с поиском хирургических источников кровотечения.

Фармакоэкономический анализ продемонстрировал резкое увеличение затрат на гемостатическую терапию в 2013 г. Если расходы на препараты крови значительно снизились (с 4,86 до 4,81 млн руб) за счет уменьшения потребности в трансфузии эритроцитов, то начало «бессистемного» (adoculis) применения КПК у пациентов с сохраненной базовой дезагрегантной терапией увеличило суммарную стоимость коррекции гемостаза с 5,72 до 9,19 млн руб на 1000 операций в год.

Также кратно увеличились затраты на дополнительное исследование гемостаза с 720 до 1240 тыс. руб на 1000 операций в год. В случае целенаправленной коррекции гемостаза в 2014 г., при сохранении увеличенных в сравнении с 2012 г. затрат на лабораторные исследования, стоимость трансфузионной терапии снизилась до 7,1 млн руб. В то же время при определении госпитального Keff (рассчитанный относительно количества пациентов без осложнений в периоперационный период) при большей затратности оптимальна стратегия цель-ориентированной коррекции гемостаза (табл. 5).

Заключение

Применение цель-ориентированной коррекции гемостаза при кардиохирургических вмешательствах безопасно для пациентов как с позиции потенциальных геморрагических осложнений при сохраненной базовой предоперационной антиагрегантной терапии, так и возможного развития ишемических событий в период

Стоимость, эффективность и Keff стратегии гемостатической терапии

Показатель	2012	2013	2014
Стоимость, млн руб.	0,014264	0,019026	0,015042
Эффективность, ед.	0,57	0,55	0,82
Keff, млн руб./ед.	0,025	0,0345	0,018

Примечание. Keff — коэффициент «затраты/эффективность»; стоимость — затраты на трансфузионную терапию и гемостаз на одного пациента, включенного в исследование; эффективность — обратное отношение количества пациентов без осложнений периоперационного периода.

ожидания вмешательства. Изменение стратегии трансфузионной коррекции, хотя и связано с увеличением первичных затрат, приводит к сокращению как числа реципиентов донорской крови, так и количества трансфузий одному реципиенту, что, в свою очередь, снижает риск развития трансфузий-ассоциированных осложнений и повышает суммарную фармакоэкономическую эффективность госпитального периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography* / O. Tarabrin, I. Tyutrin, S. Shcherbakov [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – N 32 (53). – 8AP4–8.
2. *Anticoagulation, bleeding and blood transfusion practices in Australasian cardiac surgical practice* / D. J. Daly, P. S. Myles, J. A. Smith [et al.] // *Anaesth. Intensive Care*. – 2007. – Vol. 35. – P. 760–768.
3. *How to control the coagulation disorders?* / O. Tarabrin, S. Shcherbakov, D. Gavrychenko [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2013. – Vol. 30 (51). – P. 92.
4. *Despotis G. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery* / G. Despotis, C. Eby, D. M. Lublin // *Transfusion*. – 2008. – N 48. – P. 20–30.
5. *Rivaroxaban vs enoxaparin in patients with venous thromboembolism* / O. Tarabrin, I. Tyutrin, B. Todurov [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – Vol. 32 (53). – 8AP4–9.
6. *Comparing of prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma to blood viscosity characteristics in patients with trauma-induced coagulopathy* / O. Tarabrin, I. Tyutrin, S. Shcherbakov [et al.] // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19 (1). – S 123.
7. *The frequency and cost of complications associated with coronary artery bypass grafting surgery: results from the United States Medicare program* / P. P. Brown, A. D. Kugelmass, D. J. Cohen [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85 (6). – P. 1980–1986.
8. *Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study* / R. Demeyre, S. Gillardin, J. Arnout, P. F. Strengers // *Vox Sanguinis*. – 2010. – N 99. – P. 251–260.

9. European Medicines Agency. Core SPC for human prothrombin complex products [CPMP/BPWG/3735/02] [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003518.pdf

10. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians / C. L. Grines, R. O. Bonow, D. E. Casey [et al.] // *J Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 734–739.

REFERENCES

1. Tarabrin O., Tyutrin I., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Tarabrin P. Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography. *European Journal of Anaesthesiology* 2015, 32 (53): 8AP4-8.

2. Daly D.J., Myles P.S., Smith J.A. et al. Anticoagulation, bleeding and blood transfusion practices in Australasian cardiac surgical practice. *Anaesth. Intensive Care* 2007, 35: 760-768.

3. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. How to control the coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology* 2013, 30(51): 92.

4. Despotis G., Eby C., Lublin D.M. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48: 20-30

5. Tarabrin O., Tyutrin I., Todurov B., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Mazurenko G. Rivaroxoban vs enoxaparin in patients with venous thromboembolism. *European Journal of Anaesthesiology* 2015, 32 (53): 8AP4-9.

6. Tarabrin O., Tyutrin I., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Mazurenko G., Ivanova V., Tarabrin P. Comparing of prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma to blood viscosity characteristics in patients with trauma-induced coagulopathy. *Critical Care* 2015, 19 (1): 123.

7. Brown P.P., Kugelmass A.D., Cohen D.J. et al. The frequency and cost of complications associated with coronary artery bypass grafting surgery: results from the United States Medicare program. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (6): 1980-1986.

8. Demeyre R., Gillardin S., Arnout J., Strengers P.F. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sanguinis* 2010, 99: 251-260.

9. European Medicines Agency. Core SPC for human prothrombin complex products [CPMP/BPWG/3735/02] [Electronic resource]. Access mode: http://docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003518.pdf

10. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians. *J Am. Coll. Cardiol* 2007, 49: 734-739.

Поступила 3.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. И. Карпенко

**В. І. Черній, Г. А. Городник, І. А. Андропова,
К. В. Назаренко, Т. В. Черній¹**

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАМАТНОЇ ЕКСАЙТОТОКСИЧНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк, Україна,

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

УДК 616.128-006.8-025

В. И. Черный, Г. А. Городник, И. А. Андропова, К. В. Назаренко, Т. В. Черный ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЛУТАМАТНОЙ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Цель исследования — изучение эффективности препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц®) на госпитальном этапе у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) для ранней нейропротекции за счет коррекции глутаматной эксайтотоксичности.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось в 2012–2014 гг. в ДОКТМО на базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Обследовано 60 пациентов с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма».

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль», которое проводилось с группой пациентов с тяжелой ЧМТ. Уровень нарушения сознания при поступлении в стационар от 4 до 8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ); возраст от 20 до 50 лет; 1-я группа состояла из 30 пациентов, получавших терапию по стандартному протоколу, 2-я группа — из 30 больных, получавших, кроме терапии по протоколу, препарат амантадин (ПК-Мерц®), который применяли с первых суток после получения травмы в виде инфузионного раствора в дозе 500 мл (200 мг) 2 раза в сутки внутривенно медленно капельно в течение 7 сут. Изучали цереброкардиальные взаимоотношения у больных с тяжелой ЧМТ методами количественной электроэнцефалографии и кросс-корреляционного анализа вариабельности сердечного ритма, исследование мозгового кровотока — с помощью транскраниальной доплерографии; КТ головного мозга.

Результаты и обсуждение. Установлены высокие прямые корреляционные связи между повышением уровня сознания по шкале комы Глазго — Питсбург и снижением уровня АСМ дельта-диапазона, которые свидетельствовали о том, что после включения в терапию амантадина (ПК-Мерц®) именно снижение глутаматергической активности (снижение δ -, рост α -, β 1- и β 2-ритмов) у пациентов с тяжелой ЧМТ приводит к повышению уровня сознания. Это сочеталось с ростом мощности низкочастотного (LF — low frequency) спектра вариабельности сердечного ритма, что отражало значимую активацию стресс-реализующих механизмов адаптации. Снижение глутаматергической активности с помощью амантадина (ПК-Мерца®) сопровождалось активацией

холинергической активности и умеренной активацией дофаминергической активности, преимущественно в проекции стволовых структур, что способствовало восстановлению уровня сознания. Уже на 3-и сутки терапии шанс восстановления сознания на 5 баллов и более по ШКГ был выше в группе, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения амантадин (ПК-Мерц®).

У больных установлено резкое ослабление межполушарного взаимодействия большинства когерентных связей в основных частотных диапазонах ЭЭГ, отражающее степень торможения коры головного мозга. В динамике терапии с применением амантадина происходит усиление межполушарных когерентных связей фоновой ЭЭГ, выход из тормозного состояния коры.

При исследовании реактивности мозга в динамике терапии амантадином во 2-й группе исследования, в отличие от 1-й, отмечено статистически значимое (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) снижение $kfc 1 (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$ на обеих половинах мозга, свидетельствующее об уменьшении дезорганизации ЭЭГ-паттерна более чем на 30 %.

По данным транскраниальной доплерографии, на 7-е сутки интенсивной терапии при благоприятном течении заболевания отмечен достоверный ($p \leq 0,05$, χ^2 ; T-W) рост скорости венозного оттока, симметричное снижение ЛСК, уменьшение вазоконстрикции интракраниальных сосудов практически до нормальных значений в обеих группах больных без четкой разницы.

Выводы. Уже на 3-и сутки терапии шанс восстановления сознания на 5 баллов и более по ШКГ был выше в группе, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения амантадин (ПК-Мерц®): OR \pm 95 % ДИ=6,5 (1,8–23,2) при S=0,649.

Риск летального исхода на 7-е сутки был выше в группе, где использовали только стандартный комплекс лечения по протоколу: RR \pm 95 % ДИ=0,273 (0,084–0,881) при S=0,598.

Применение амантадина (ПК-Мерца®) в острейшем периоде тяжелой ЧМТ обуславливало статистически значимое снижение риска смерти и летальности ($p=0,050$).

Ключевые слова: травматическая болезнь головного мозга, количественная ЭЭГ, вариабельность сердечного ритма, глутаматная эксайтотоксичность, амантадин (ПК-Мерц®)

UDK 616.128-006.8-025

V. I. Cherniy, G. A. Gorodnik, I. A. Andronova, K. V. Nazarenko, T. V. Cherniy
THE CORRECTION OF GLUTAMATE EXITOTOXICITY IN PATIENTS
WITH SEVERE HEAD INJURY

Goal of study. The article presents the results of a study whose objective was to study the effectiveness of amantadine sulfate (PK-Merz) in patients with severe head injury for early neuroprotection due to a correction glutamate exitotoxicity.

Study design: open prospective study. The study included 60 patients with a diagnosis of severe traumatic brain injury: the level of impaired consciousness at admission to the hospital from 4 to 8 points on the Glasgow coma scale, age from 20 to 50 years. Group 1 consisted of 30 patients who received therapy according to standard Protocol. 2nd group — 30 patients who additionally received amantadine (PK-Merz), which was used in a form of an infusion solution at a dose of 500 ml (200 mg) 2 times per day by slow intravenously for 7 days. There studied the cerebro-cardiac relationship in patients with severe head injury methods of quantitative electroencephalography and cross-correlation analysis of heart rate variability.

Results and discussion. High and direct correlation between the increase in the level of consciousness on a scale of Glasgow-Pittsburgh and decreasing absolute spectral power in the Delta range in response to the introduction of amantadine

(PK-Merz) were investigated. This indicated that after inclusion in the therapy amantadine (PK-Merz) there is a decrease in the glutamatergic activity (δ decrease, the growth of α - and β 1- and β 2-rhythms) in patients with severe head injury resulted in higher levels of consciousness. This was combined with an increase in power of low-frequency (LF — low frequency) spectrum of HRV, reflecting a significant activation of stress mechanisms implementing adaptation. The decrease of glutamatergic activity by using amantadine (PK-Merz) was accompanied by activation of the cholinergic activity, and moderate activation of dopaminergic activity, primarily in the projection stem structures that helped to restore the level of consciousness. Patients found a sharp weakening of hemispheric interaction most coherent link in the main frequency bands of the EEG, reflecting the degree of inhibition of the cerebral cortex. In the dynamics of therapy with amantadine is a strengthening hemispheric relations coherent EEG, the output of the inhibitory state of the cortex.

Conclusions. Already on the 3rd day of therapy, the chance of recovery of consciousness for 5 or more points on the GCS was higher in the group, which used in addition to standard treatment Protocol amantadine (PK-Merz) (OR \pm 95% CI=6.5 (1.8–23.2), S=0.649).

The use of amantadine (PK-Merz) in acute severe head injury caused a statistically significant reduction of the death and mortality risk (p=0,050). The risk of death on the 7th day was higher in the group which used only the standard complex treatment protocol (RR \pm 95 % CI=0.273 (0.084–0.881).

Key words: traumatic disease of the brain, quantitative EEG, heart rate variability, glutamate excitotoxicity, amantadine (PK-Merz).

Сучасні дані щодо патофізіології ішемічного й травматичного ушкодження мозку свідчать про патогномонічну єдність механізмів клітинного ушкодження, що зумовлена тканинної ішемією, яка обов'язково виникає за умов гострої церебральної недостатності (ГЦН).

Ступінь тяжкості та прогноз перебігу черепно-мозкової травми (ЧМТ) визначаються первинним фактором (дією травмуючого агента на головний мозок) і вторинними ушкоджувальними чинниками, провідним з яких є гіпоксія [14]. Інтенсивність вторинних ушкоджень головного мозку залежить, насамперед, від тяжкості та тривалості порушення авторегуляції мозкового кровотоку, що проявляється його пасивною залежністю від системного артеріального тиску. Навіть за умов локальної ЧМТ вже через кілька хвилин мозковий кровотік зменшується безпосередньо в зоні удару більш ніж на 90 % [12].

Зниження церебрального кровотоку, що спостерігається при травмі головного мозку, призводить до тканинної ішемії та гіпоксії, які супроводжуються значним дефіцитом у тканині мозку кисню та глюкози. У зонах гіпоксично-ішемічного ушкодження протягом перших 3 год зростає енергетичний дефіцит; протягом 6 год розгортаються глутаматна ексайтотоксичність, порушення кальцієвого гомеостазу, лактат-ацидоз. Оксидантний стрес і локальне запалення досягають свого максимуму до 12–36 год, апоптоз — до 48 год; ці процеси перебігають довгостроково, сприяючи надалі дифузному ушкодженню центральної нервової системи (ЦНС) [10].

Комбінація травматичного ушкодження мозку та ішемії викликає гостру (швидка ексайтотоксичність) і відстрочену нейрональну загибель. Теорія ексайтотоксичності досить повно пояснює механізми загибелі нейронів при ушкодженнях головного мозку різного генезу [9]. Глутамат-кальцієвий каскад активується надмірним вивільненням збуджувальних нейротрансмітерів глутамату й аспартату із закінчень ішемізованих нейронів у міжклітинний простір.

Перший етап глутамат-кальцієвого каскаду (індукція) характеризується порушенням енергетичного метаболізму (дефіцит АТФ, гальмування дихання в мітохондріальному ланцюзі, дискоординація в циклі Кребса, активація гліколізу), посиленням викидом аміноспецифічних нейротрансмітерів, розвитком глутаматної ексайтотоксичності та шокним надходженням іонів Ca^{2+} у нейрони. На етапі ампліфікації триває збільшення концентрації внутрішньоклітинних іонів Ca^{2+} і поширюється глутаматна ексайтотоксичність. Третій етап (експресія) характеризується розвитком оксидативного стресу та нагромадженням низькомолекулярних цитотоксичних продуктів, причому найбільш важливою є продукція активних форм кисню (АФК) [2].

Первинним джерелом АФК є мітохондрії, які відіграють ключову роль в енергетичному забезпеченні клітини. Розвивається «мітохондріальна дисфункція»: ушкодження мембран мітохондрій і відкриття мітохондріальної пори призводить до утворення в «паразитарних» біоенергетичних реакціях супероксидних радикалів, які, реагуючи з NO, утворюють пероксинітриди [2]. Нейротоксичність глутамату може реалізовуватися через усі підтипи іонотропних рецепторів: N-метил-D-аспартату (NMDA), 2-аміно-3-гідрокси-4-ізоксазол-5-метилпропанова кислота (AMPA), кайнова кислота і 2-аміно-4-фосфатнобутанова кислота (L-AP4) — і метаботропні рецептори (mGluR).

Одним з перспективних напрямів постішемичної корекції церебрального гомеостазу є застосування препаратів, які спрямовані на переривання швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду. До препаратів із глутамат-блокуючою дією належить оригінальний амантадину сульфат (ПК-Мерц®), який раніше використовували тільки як протипаркінсонічний засіб. Амантадин — неконкуруючий антагоніст дофамінових і NMDA-рецепторів, який збільшує вміст дофаміну в смугастому тілі, застосовується поряд з іншими для покращання когнітивних функцій при вегетативному статусі та синдромі «малої свідомості» [5].

Ідея використання цієї групи препаратів полягає у такому: на тлі коматозного стану виснажуються резерви ендogenousного дофаміну, що клінічно проявляється брадиканізією і низьким когнітивним рівнем. Подальше відновлення свідомості та рухової активності залежить від темпу відновлення концентрації дофаміну. Амантадин стимулює вироблення дофаміну і блокує його зворотне захоплення. Однак за механізмом дії амантадин здатний не тільки активно стимулювати виділення дофаміну з нейрональних депо, підвищувати чутливість дофамінергічних рецепторів до медіатора-дофаміну і нормалізувати нейрофізіологічні інтрацеребральні процеси, але одночасно має стабілізуючий вплив на специфічні глутаматенергічні рецептори, перериваючи наростання глутаматного викиду і пригнічуючи глутаматну ексайтотоксичність, що запускає подальші патобіохімічні механізми постішемичного каскаду [3; 5].

Аналіз публікацій, що висвітлюють нейропротективні властивості оригінального амантадину сульфату в інфузійній і таблетованій формах випуску (ПК-Мерц®) у терапії інсульту та травми, містить докази ефективності його застосування [11; 13; 15].

Наведені результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з вивчення ефективності оригінального амантадину сульфату (ПК-Мерц®) при тяжкій ЧМТ [11]. Обстежено 35 пацієнтів із травматичним ушкодженням мозку внаслідок дорожньо-транспортних пригод. Оригінальний амантадину сульфат (ПК-Мерц®) призначали дозою 200 мг внутрішньовенно двічі на добу протягом 6 тиж. Отримані обнадійливі статистично достовірні результати у вигляді істотного по-

ліпшення за шкалами функціональної незалежності та недієздатності, достовірні відмінності за шкалою коми Глазго (ШКГ). Аналогічні висновки зроблені D. Steube et al. [15] у результаті відкритого проспективного дослідження 38 пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку і тяжкими розладами вігільності.

Підтверджені нейропротективні властивості оригінального амантадину сульфату (ПК-Мерц®) [13] у відкритому рандомізованому порівняльному ретроспективному дослідженні у 68 пацієнтів у комі після тяжкої ЧМТ. Показано, що інфузії ПК-Мерцу® покращують прогноз при церебральній комі внаслідок травми: відсоток хворих із відновленою свідомістю достовірно відрізнявся на користь пацієнтів, які отримували амантадин, — 60,6 проти 33,3 % у контрольній групі, а також достовірно зменшилася кількість летальних випадків у хворих, які отримували амантадин (6 проти 51,5 % у контрольній групі).

Мета даного дослідження — вивчення ефективності препарату амантадину сульфату (ПК-Мерц®) на госпітальному етапі у пацієнтів із тяжкою ЧМТ для ранньої нейропротекції за рахунок корекції глутаматної ексайтотоксичності.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося протягом 2012–2014 рр. у Донецькому обласному клінічному територіальному медичному об'єднанні (ДОКТМО) на базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Усього в дослідженні брали участь 60 пацієнтів з діагнозом «тяжка черепно-мозкова травма» (табл. 1). Дизайн дослідження: відкрите проспективне дослідження типу «випадок-контроль». Критеріями включення в дослідження були: пацієнти з тяжкою ЧМТ; рівень порушення свідомості при надходженні до стаціонару від 4 до 8 балів за ШКГ; вік від 20 до 50 років; згода родичів пацієнта.

Таблиця 1

Характеристики основних груп пацієнтів

Показник	1-ша група	2-га група	Усього	Критерій χ^2
Кількість людей у групі, абс.; %	30; 100	30; 100	60; 100	
Чоловіки, абс.; Ме (± 95 % ДІ)	16; 53,3 (35,6–70,6)*	20; 66,6 (49,1–82,1)*	36; 60 (47,9–71,9)*	p=0,574
Жінки, абс.; Ме (± 95 % ДІ)	14; 46,7 (29,4–64,4)*	10; 33,3 (17,9–50,9)*	24; 40 (28,1–52,6)*	p=0,574
Вік, роки (M \pm m)/Ме (± 95 % ДІ)	59 \pm 4,2 / 60 (38–70)	53,0 \pm 8,6 / 55 (33–66)	58 \pm 4,6 / 58 (40–70)	p=0,325
Померло, абс.; Ме (± 95 % ДІ)	11; 36,7 (20,6–54,4)*	3; 10 (2–23)*	14 23,3 (13,6–34,8)*	p=0,050

Примітка. * — визначення довірчого інтервалу часток (ДІ %), кутове перетворення Фішера, інтегральна оцінка, процедура Мараскуїло — Ляха — Гур'янова для множинного порівняння часток.

ента на участь у дослідженні. До критеріїв виключення були зараховані такі пацієнти: кількість балів за ШКГ менше 4 і більше 8; наявність двостороннього фіксованого мідріазу; систолічний артеріальний тиск при надходженні менше 90 мм рт. ст.; сатурація кисню у крові при надходженні <93 %; відома гіперчутливість до препарату ПК-Мерц®; супровідні некомпенсовані захворювання або гострі стани, здатні суттєво вплинути на результати дослідження; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

До 1-ї групи увійшло 30 пацієнтів, які отримували терапію за стандартним протоколом. Стандартна терапія включала: гемодинамічну підтримку (Tripple H Therapy), респіраторну підтримку, обов'язковими були правило 4 катетерів і стабілізація шийного відділу хребта. Використовували протисудомну терапію, нормалізували температуру тіла, підтримували нормоглікемію (інфузія інсуліну). Проводили профілактику трофічних розладів, розвитку стресових виразок у шлунково-кишковому тракті, захисту очей, гнійно-септичних ускладнень. Обов'язковими були аналгоседація, дегідратаційна терапія, антиоксидантна терапія, парентеральне та ентеральне харчування.

До 2-ї групи включено 30 хворих, які отримували, крім терапії за протоколом, препарат амантадин (ПК-Мерц®) [5], який застосовували з перших діб після отримання травми у вигляді інфузійного розчину дозою 500 мл (200 мг) двічі на добу внутрішньовенно повільно крапельно протягом 7 діб від моменту надходження хворих до стаціонару. Швидкість інфузії — 500 мл амантадину сульфату становила 180 хв.

Для оцінки терапевтичної ефективності та переносимості досліджуваного препарату, пацієнтам проведено обстеження із застосуванням таких методів: фізикальний огляд (аускультация серця і легенів, пальпація та перкусія органів черевної порожнини, вимірювання температури тіла, визначення частоти серцевих скорочень, артеріально тиску, огляд шкіри і видимих слизових оболонок); неврологічний огляд (осередкова і дислокаційна симптоматика, порушення рівня свідомості за ШКГ та шкалою Глазго — Пітсбург); щоденне вимірювання добового діурезу; загальний аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів); загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові (загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін і його фракції, сечовина, креатинін, глюкоза, коагулограма); сатурація кисню; електроенцефалограма (ЕЕГ) із топографічним картуванням; варіаційна пульсометрія; комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку.

Інструментальні дослідження проводили у спеціально обладнаній лабораторії, ЕЕГ і електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували паралельно у досліджуваного в стані розслабленого неспання протягом не менше 30 хв. Накладення ЕЕГ-електродів виконували згідно з міжнародною системою «10–20». Як апаратну складову діагностичного комплексу застосовували комп'ютерний цифровий енцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200. Схема комутації 8-канальна, монополярна із загальними вушними референтними електрододами. Реєстрували ЕКГ у II стандартному відведенні, синхронно з ЕЕГ-каналами. Реєстрацію біосигналів проводили з частотою квантування 500 Гц. Чутливість ЕЕГ-каналів — 10 мкВ, ЕКГ — 100 мкВ. Фоновий запис ЕЕГ і ЕКГ здійснювали тривалістю 300 с. Використовували фотостимуляційні проби на частотах 2, 5, 10, 15, 20, 25 Гц. Зберігали початкові записи біосигналів у цифровому форматі, без застосування програмних засобів фільтрації, у файл з розширенням EDF (European Data Format). Обробку біосигналів проводили у програ-

мному забезпеченні, розробленому в середовищі графічного програмування National Instruments Lab VIEW. Передобробка біосигналів включала в себе процес програмної фільтрації. Застосовували мережеві фільтри ЕЕГ- і ЕКГ-каналів із центральною частотою фільтрації 50 Гц. Так само для попередньої обробки ЕЕГ-каналів використовували фільтри низьких частот, з пороговим значенням фільтра 35 Гц і фільтри високих частот зі значенням 0,1 Гц.

Спектральний аналіз біосигналів проводили синхронно в ЕЕГ-відведеннях і ЕКГ-каналі за допомогою математичного апарату швидкого перетворення Фур'є (ШПФ). З метою поліпшення якості спектрального аналізу використовували віконну функцію Ханнінга [6]. Роздільна здатність методу становить 0,1 Гц. Спектр нативного ЕЕГ-сигналу розкладається на складові діапазони: дельта — 0,5–3,9 Гц, тета — 4–7,9 Гц, альфа 0 — 8–9 Гц, альфа 1 — 9,5–11 Гц, альфа 2 — 11,5–12,9 Гц, бета 1 — 13–20 Гц, бета 2 — 20,5–35 Гц. Спектр варіабельності серцевого ритму (BCP) вивчається в діапазонах: дуже низьких частот (VLF) 0–0,41 Гц, низьких частот (LF) 0,04–0,15 Гц, високих частот (HF) 0,15–0,4 Гц. Для оцінки динаміки нейрофізіологічних змін вивчали усереднені показники спектрального аналізу ЕЕГ із 8 відведеннями, зокрема відносну спектральну потужність (BCP). Показники усереднювали шляхом обчислення медіанного значення спектральної щільності в кожному діапазоні у 8 відведеннях. Як інтегральний кількісний аналіз ЕЕГ застосовували інтегральний коефіцієнт, розрахований для правої (R) і лівої (L) гемісфер відповідно: $kfc\ 1 = (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$. Інтегральний коефіцієнт відображає співвідношення нормальних і патологічних ритмів на фоновій ЕЕГ [6].

Нині відомі клініко-експериментальні дослідження, що пов'язують активність певних діапазонів ЕЕГ з функціонуванням різних медіаторних систем ЦНС [1; 7]. Повільні біоелектричні процеси мозку частотою 1 Гц розглядаються як результат діяльності нейрогліальної популяції, з церебральним енергетичним обміном — корелят процесів метаболізму. Активність 6–7,5 Гц пов'язана з холінергічною системою; активність 5–6 Гц — з серотонінергічною системою; активність 4–5 Гц — з адренергічною активацією; активність 11–12 Гц — з активацією дофамінергічної системи; активність 24–25 Гц (бета 2) — серотонінергічної системи. За даними літератури, основними ЕЕГ-ефектами активації рецепторів глутамату є посилення ритмів у діапазоні 0,5–3 Гц (тобто у діапазонах дельта-активності) й ослаблення в смузі частот 8–26 Гц (у діапазоні α - і β -ритмів) [8].

Аналіз варіабельності серцевого ритму — сучасна методологія та технологія дослідження й оцінки стану регуляторних систем організму, зокрема функціонального стану різних відділів вегетативної нервової системи. Метод дозволяє судити про ступінь напруження регуляторних систем, роз'єднання процесів центрального і периферичного регулювання відповідно до рекомендацій Північноамериканського кардіологічного співтовариства. Застосовували статистичні, геометричні розрахунки й аналіз частотно-часової області. 3-поміж частотних показників досліджували: TP (m^2) — total power — тотальна потужність (ТП) спектра, характеризує лише періодичні процеси в ритмі серця і не містить нелінійних і неперіодичних компонентів; VLF (m^2) — very low frequency — дуже низькі частоти (ДНЧ), потужність частот у діапазоні 0,003–0,04 Гц, характеризує надсегментарний рівень регуляції і вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинну систему; LF (m^2) — low frequency — низькі частоти (НЧ) — потужність частот у діапазоні 0,04–0,15 Гц, характеризує вплив симпатичного відділу ЦНС на серцевий ритм, зокрема, активність вазомоторного центру довгастого мозку і барорефлекс; HF (m^2) — high

frequency — високі частоти (ВЧ), потужність частот у діапазоні 0,15–0,4 Гц, показник вагусної (парасимпатичної) активності; LF/HF (НЧ/ВЧ) — симпатовагусний баланс.

Результати дослідження та їх обговорення

При надходженні до нейрохірургічного відділення інтенсивної терапії рівень порушення свідомості у 10 (33,3 %) пацієнтів 1-ї групи та 13 (43,3 %) хворих 2-ї групи визначався як 4–5 балів за ШКГ. У 12 (40 %) пацієнтів 1-ї групи і 12 (40 %) хворих 2-ї групи — як 6–7 балів за ШКГ. У 8 (26,7 %) пацієнтів 1-ї групи і 5 (16,7 %) хворих 2-ї групи — як 8–10 балів за ШКГ (табл. 2). При порівнянні 1-ї і 2-ї груп (χ^2 , W-W, кКУ $p > 0,05$) було виявлено, що відмінності рівнів порушення свідомості за ШКГ не були статистично значущими у 1-шу та 3-тю добу дослідження ($p > 0,05$) (див. табл. 2). Лише на 7-му добу у 2-й групі кількість пацієнтів з 11 балами і більше за ШКГ була значуще більшою (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$), ніж у 1-й групі.

Із 30 пацієнтів 1-ї групи до 7-ї доби дожили 19 % хворих, 11 (36,7 %) осіб померли протягом перших 4 діб терапії. З-поміж 30 пацієнтів 2-ї групи до 7-ї доби дожили 27 осіб, 3 (10 %) хворих померли у перші три доби терапії, тобто ризик смерті на 7-му добу терапії у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп має значущі відмінності (відносний ризик (RR) ± 95 % ДІ = 0,273 (0,084–0,881), стандартна помилка відносного ризику S = 0,598). Ризик летального кінця був вищим у 1-й групі, де використовували тільки стандартний комплекс лікування за протоколом.

Таблиця 2

Рівень порушення свідомості у балах за шкалою коми Глазго в динаміці обстеження, абс.; Ме (± 95 % ДІ)

ШКГ, бали	1-ша група			2-га група		
	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
4–5	10; 33,3 (17,9–50,9)*	4; 13,3 (3,7–27,6)*	1; 3,3 (0–12,8)*	13; 43,3 (26,4–61,1)*	2; 6,7 (0,7–18,1)*	0; 0 (0–6,2)*
6–7	12; 40 (23,5–57,8)*	3; 10 (2–23)*	1; 3,3 (0–12,8)*	12; 40 (23,5–57,8)*	5; 16,7 (5,7–31,8)*	0; 0 (0–6,2)*
8–10	8; 26,7 (12,7–43,6)*	4; 13,3 (3,7–27,6)*	8; 26,7 (12,7–43,6)*	5; 16,7 (5,7–31,8)*	7; 23,3 (10,2–39,8)*	7; 23,3 (10,2–39,8)*
11 і більше	0; 0 (0–6,2)*	8; 26,7 (12,7–43,6)*	9; 30 (15,2–47,3)**	0; 0 (0–6,2)*	13; 43,3 (26,4–61,1)*	20; 66,7 (49,1–82,1)**
ex. let.	0; 0 (0–6,2)*	10; 33,3 (17,9–50,9)**	11; 36,7 (20,6–54,4)**	0; 0 (0–6,2)*	3; 10 (2–23)**	3; 10 (2–23)**
Усього, абс.; %	30; 100	30; 100	30; 100	30; 100	30; 100	30; 100

Примітка. * — визначення довірчого інтервалу часток (ДІ %), кутове перетворення Фішера, інтегральна оцінка, процедура Мараскуїло — Ляха — Гур'янова для множинного порівняння часток; # — статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$) у 1-й і 2-й групах за критерієм χ^2 .

Слід зазначити, що тільки у 4 (13,3 (3,7–27,6) %) пацієнтів 1-ї групи на 3-тю добу та у 6 (20 (7,9–35,9) %) хворих 1-ї групи на 7-му добу було зафіксовано поліпшення показників стану свідомості за ШКГ — збільшення на 5 балів і більше, що свідчило про недостатню ефективність проведеної терапії за стандартним протоколом. У 2-й групі дослідження було виявлено більше пацієнтів (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$), ніж у 1-й, рівень неврологічного дефіциту яких знизився, а рівень свідомості підвищився більше ніж на 5 балів за ШКГ. На 3-тю добу таких хворих було 15 (50 (32,5–67,5) %), на 7-му — 23 (76,7 (60,2–89,6) %). При обчисленні показника відношення шансів (OR, odds ratio) [9; 10] виявлено, що шанс відновлення свідомості на 5 балів і більше за ШКГ до 3-ї доби терапії у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп дослідження має значущі відмінності (OR \pm 95 % ДІ=6,5 (1,8–23,2) при стандартній помилці відношення шансів S=0,649). Цей шанс був вищим у 2-й групі, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування амантадин (ПК-Мерц®), і збільшувався до 7-ї доби: OR \pm 95 % ДІ=13,143 (3,836–45,024) при стандартній помилці відношення шансів S=0,628.

У хворих 2-ї групи, рівень свідомості яких, за даними ШКГ, підвищувався (у 15 (50 %) хворих на 3-тю добу та 23 (76,7 %) пацієнтів на 7-му добу), було виявлено такі статистично значущі ($p \leq 0,05$; T-W, кКУ) зміни показників спектральної потужності ЕЕГ і варіабельності серцевого ритму (ВРС): зменшення абсолютної спектральної потужності (АСП) дельта-ритму і відносної спектральної потужності (ВСП) дельта-активності ЕЕГ більш ніж на 30 %, зниження АСП тета-ритму; зменшення показника VLF, %; різке зниження рівня 1-го інтегрального коефіцієнта в лівій гемісфері (рис. 1).

Водночас було виявлено значуще збільшення ($p \leq 0,05$; T-W, кКУ): абсолютної та відносної потужності α -, β 1- і β 2-активності, що поєднувалося зі зростанням загальної потужності ВРС, абсолютної і відносної (%) потужності показника LF (рис. 2).

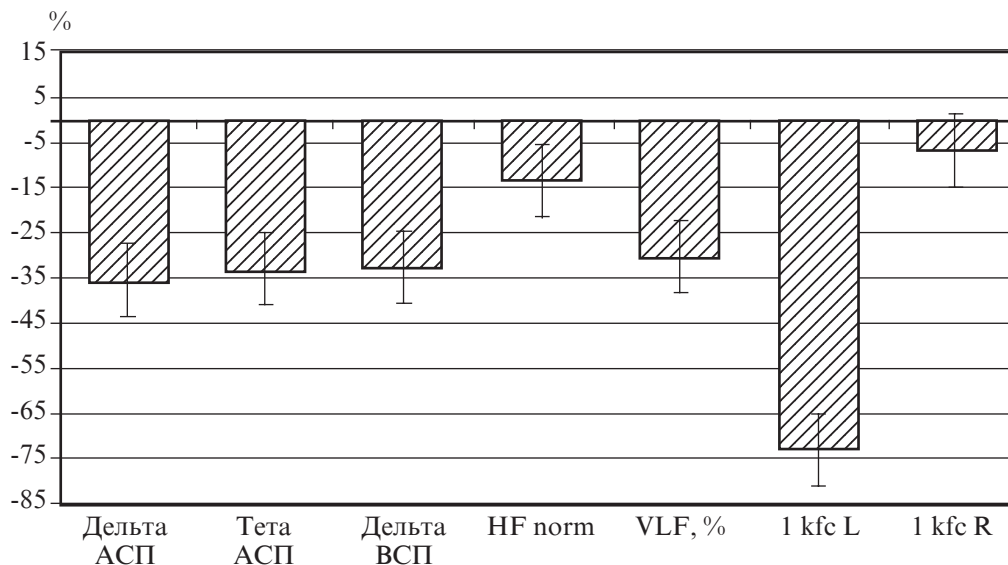


Рис. 1. Зниження показників електроенцефалограми та варіабельності серцевого ритму на 3-тю добу терапії у пацієнтів 2-ї групи дослідження

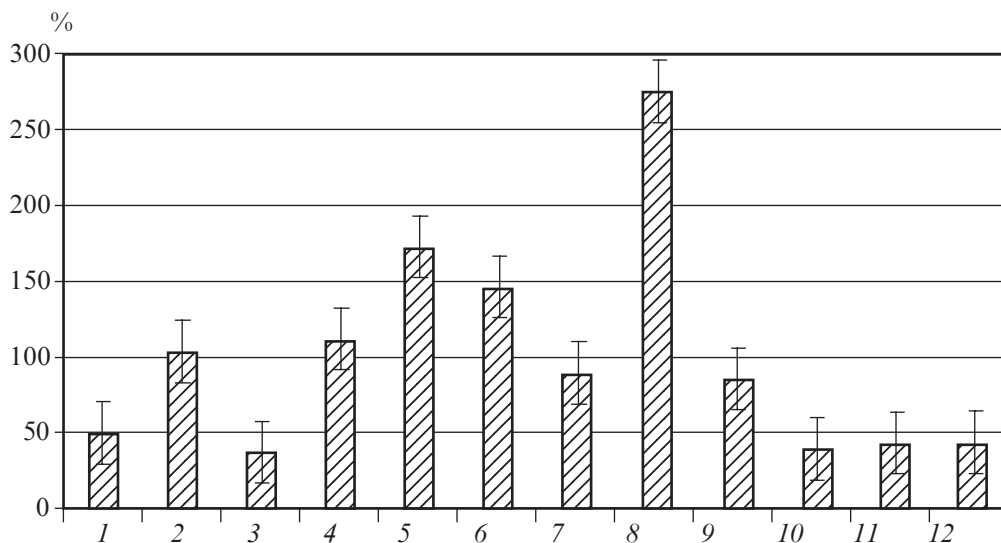


Рис. 2. Збільшення показників електроенцефалограми та варіабельності серцевого ритму на 3-тю добу терапії у пацієнтів 2-ї групи дослідження: 1 — Бета 1, АСП; 2 — Бета 2, АСП; 3 — Альфа S, ВСП; 4 — Бета I, ВСП; 5 — Бета II, АСП; 6 — Total Power; 7 — VLF, АСП; 8 — LF, АСП; 9 — HF, АСП; 10 — LF norm; 11 — LF/HF; 12 — LF, %

Доведено, що основними ЕЕГ-ефектами активації рецепторів глутамату, за даними літератури, є посилення ритмів у діапазоні 0,5–3 Гц (тобто у діапазонах дельта-активності) при ослабленні в смузі частот 8–26 Гц (у діапазоні α - і β -ритмів). Тому зафіксовані нами у відповідь на застосування амантадину ЕЕГ-зміни (зниження δ -, зростання α -, β_1 - та β_2 -ритмів) відображали зменшення активності глутаматергічної системи. Це поєднувалося зі зростанням (χ^2 , W-W, кКУ; $p \leq 0,05$) LF або вегетативного діапазону, що відображає гіперактивність симпатичних центрів довгастого мозку та значну активацію стрес-реалізуючих механізмів адаптації (див. рис. 2).

При цьому були зафіксовані високі прямі кореляційні зв'язки (ВПКЗ) між підвищенням рівня свідомості за шкалою коми Глазго — Пітсбург і зниженням рівня АСП дельта-діапазону (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (КРКС) $\rho = 0,65$; коефіцієнт рангової кореляції Кендала (КРКК) $\tau = 0,8$). Тобто зменшення глутаматергічної активності у пацієнтів із тяжкою ЧМТ призводило до підвищення рівня свідомості. Також були виявлені ВПКЗ між змінами (%) АСП і ВСП дельта-діапазону і показником HF ВРС.

Зниження (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) рівня дельта-активності високо обернено корелювало зі збільшенням рівня LF % (КРКС, $\rho = -0,71$, КРКК, $\tau = -0,89$). Таким чином, адаптаційні можливості ЦНС і організму в цілому зростали при зниженні активності глутаматергічної системи ЦНС. Були зафіксовані високі обернені кореляційні зв'язки (ВОКЗ) між змінами (%) АСП і ВСП дельта-діапазону і змінами рівнів абсолютної і відносної потужності α -, β_1 - і β_2 -ритмів (КРКС, $\rho = -0,65$; КРКК, $\tau = -0,85$), що було відображенням прямого антиглутаматного ефекту амантадину (ПК-Мерц®).

У 2-й групі дослідження, на відміну від 1-ї, було виявлено зростання (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) міжпівкульної (МП) когерентності у симетричних лобових відділах за рахунок поєднання в α - та β -діапазонах — ознака підвищення напруженості в ретикулярній і лімбіко-гіпокампальній системах [8]. Також було зафіксовано зростання (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) МП когерентності в симетричних центральних відділах за рахунок поєднання у повільнохвильовому й $\alpha 1$ -діапазонах — ознаки підвищення активності структур середнього мозку та діенцефальних структур [4] (рис. 3).

У пацієнтів 2-ї групи дослідження у відповідь на введення препарату амантадин (ПК-Мерц®) було зафіксовано зростання (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) показників АСП у діапазоні 6–7,5 Гц (предиктор активації холінергічної системи) у лівій лобовій і правій окципітальній ділянках — у проекції так званої когнітивної осі [7]. Також було відзначено збільшення (χ^2 , W-W, кКУ $p \leq 0,05$) АСП у діапазоні 11–12 Гц (предиктор активації дофамінергічної системи) симетрично в окципітальних відділах, у проекції стовбура мозку (див. рис. 3).

Висновки

1. Високі прямі кореляційні зв'язки між підвищенням рівня свідомості за шкалою коми Глазго — Пітсбург і зниженням рівня АСП дельта-діапазону свідчили про те, що після включення в терапію амантадину сульфату (ПК-Мерц®) саме зниження глутаматергічної активності у пацієнтів з тяжкою ЧМТ приводить до підвищення рівня свідомості.

2. У відповідь на включення в терапію амантадину сульфату (ПК-Мерц®) на 2-гу–4-ту добу були зафіксовані ЕЕГ-зміни (зниження δ -, зростання α -, $\beta 1$ - і $\beta 2$ -ритмів), які відображали зниження активності глутаматергічної системи. Це поєднувалося зі зростанням потужності низькочастотного (LF — low frequency) спектра ВСР, що свідчило про значну активацію стрес-реалізуючих механізмів адаптації.

3. Зниження глутаматергічної активності за допомогою амантадину сульфату (ПК-Мерц®) супроводжувалося активацією холінергічної активності, переважно в проекції так званої когнітивної осі, та помірною активацією дофамінергічної активності, переважно в проекції стовбурових структур, що сприяло відновленню рівня свідомості.

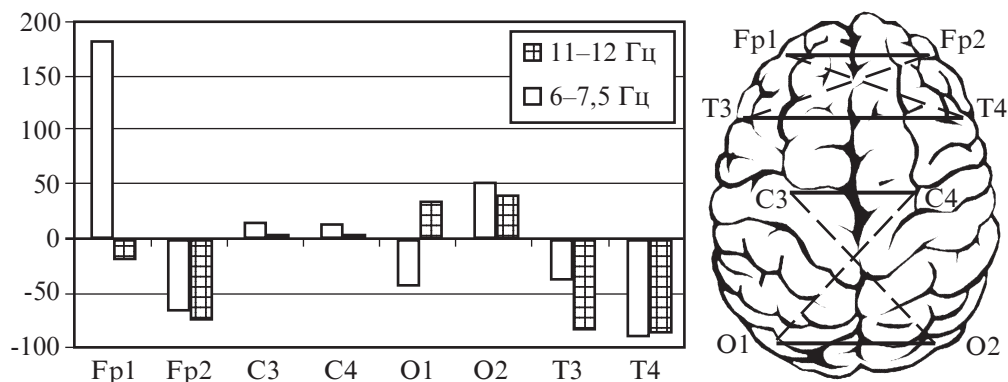


Рис. 3. Зміни нейромедіаторної електроенцефалографічної активності в діапазонах 6–7,5 і 11–12 Гц після введення амантадину у хворих 2-ї групи дослідження

4. Вже на 3-тю добу терапії шанс відновлення свідомості на 5 балів і більше за ШКГ був вищим у групі, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування інфузійний амантадину сульфат (ПК-Мерц®): $OR \pm 95\% \text{ ДІ} = 6,5 (1,8-23,2)$ при стандартній помилці відношення шансів $S=0,649$. Цей шанс збільшувався до 7-ї доби: $OR \pm 95\% \text{ ДІ} = 13,143 (3,836-45,024)$ при стандартній помилці відношень шансів $S=0,628$.

5. Ризик летального кінця на 7-му добу був вищим у групі, де використовували тільки стандартний комплекс лікування за протоколом: відносний ризик (RR) $\pm 95\% \text{ ДІ} = 0,273 (0,084-0,881)$, стандартна помилка відносного ризику $S=0,598$. Застосування інфузійного амантадину сульфату (ПК-Мерц®) у найтяжчому періоді тяжкої ЧМТ зумовлювало статистично значуще зниження ризику смерті та летальності ($p=0,050$).

6. Отримані дані зниження летальності, динаміки регресу неврологічної симптоматики, зниження глутаматергічної активності свідчать про доцільність використання амантадину сульфату (ПК-Мерц®) в інфузійній формі випуску дозою 400 мг діючої речовини на добу протягом 7 днів і більше у пацієнтів з ЧМТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности* / И. А. Андропова, Т. В. Черный, К. В. Назаренко [и др.] // *Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга : материалы Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург ; Колтуши, 24–26 июня 2014 г. – СПб., 2014. – 2014. – С. 17.*

2. *Нейропротекция и нейропластичность : монография* / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная [и др.]. – К. : Логос, 2015. – 512 с.

3. *Кропотов Ю. Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия* / Ю. Д. Кропотов. – Донецк : Изд. «Заславский А. Ю.», 2010. – 512 с.

4. *Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии* / Г. Н. Болдырева, Л. А. Жаворонкова, Е. В. Шарова [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности. – 2003. – Т. 53, № 6. – С. 1093–1099.*

5. *Никонов В. В. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-мерц) в лечении повреждений мозга (обзор литературы)* / В. В. Никонов, И. Б. Савицкая // *Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 5 (44). – С. 44–48.*

6. *Острова Т. В. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекту / Т. В. Острова, В. И. Черный, А. И. Шевченко. – Донецк : ИПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. – 180 с.*

7. *Шарова Е. В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга* / Е. В. Шарова // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2009. – Т. 5, № 1/2. – С. 49–58.*

8. *Ахметова Е. Р. Электроэнцефалографический анализ взаимодействия глутамат- и холинэргической систем мозга : дис. ... канд. биол. наук / Е. Р. Ахметов. – Пушкино, 2000. – 99 с.*

9. *Ghosh S. Changes in cytosolic Ca²⁺ levels correspond to fluctuations of lactate levels in crosstalk of astrocyte neuron cell lines / S. Ghosh, D. K. Kaushik, J. Gomes // Indian J. Exp. Biol. – 2010. – N 48 (6). – С. 529–537.*

10. Greve M. W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M. W. Greve, B. J. Zink // Mt. Sinai J. Med. – 2009. – Vol. 76 (2): 97–104.
11. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial / J. M. Meythaler, R. C. Brunner, A. Johnson, T. A. Novack // J. Head Trauma Rehabil. – 2002. – Vol. 17 (4). – P. 300–313.
12. Park E. An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia inducible factors in traumatic brain injury / E. Park, J. D. Bell, A. J. Baker // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2009. – N 29 (3). – P. 575–584.
13. Saniova B. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate / B. Saniova, M. Drobny // Cellular and Molecular Neurobiology. – 2006. – Vol. 26. – P. 1475–1482.
14. Siesjo B. K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review) / B. K. Siesjo // Ann. Emerg. Med. – 2007. – N 22 (6). – P. 959–969.
15. Steube D. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury / D. Steube, R. Gortelmeyer // Neurology. – 2000. – Vol. 6 (6). – P. 307–312.

REFERENCES

1. Andronova I.A., Cherniy T.V., Nazarenko K.V., Cherniy V.I., Andronova M.A. *Materialy vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Neyrokhimicheskie mekhanizmy formirovaniya adaptivnykh i patologicheskikh sostoyaniy mozga, 24-26 iyunya 2014 g.* [The possibility of quantitative EEG in the study of neurotransmitter systems in the CNS in acute and chronic cerebral insufficiency. Materials of All-Russian conference with international participation "Neurochemical Mechanisms of Formation of Adaptive and Pathological States of the Brain, 24-26 jul. 2014"]. St. Petersburg-Koltushi, 2014, p. 17 (In Russian.)
2. Belenichev I.F., Cherniy V.I., Nagornaya E.A. *Neyroprotektsiya i neyroplastichnost : monografiya* [Neuroprotection and neuroplasticity :monograph.]. Kyev, Logos, 2015. 512 p.
3. Kropotov Yu.D. *Kolichestvennaya EEG, kognitivnyie vyzvannyie potentsialyi mozga cheloveka i neyroterapiya* [Quantitative EEG and cognitive evoked potentials of the human brain and neural therapy]. Donetsk, Publisher "Zaslavskiy A. Yu.", 2010. 512 p.
4. Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V. Intercentral relations of the EEG as a reflection of the systemic organization of the human brain in health and disease. *Zhurnal vysshey nervnoi deyatelnosti* 2003; 53 (6): 1093-1099.
5. Nikonov V.V., Savitskaya I.B. The role of antagonists of glutamate receptors (PK-Merz) in the treatment of brain injury (review of literature). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2012; 44 (5): 44-48.
6. Ostrova T.V., Cherniy V.I., Shevchenko A.I. *Algoritm diagnostiki reaktivnosti TsNS metodami shtuchnogo intelektu* [An algorithm for the diagnosis of CNS reactivity methods of artificial intelligence]. Donetsk, Nauka i osvita, 2004. 180 p.
7. Sharova E.V. Modern possibilities of EEG in the analysis of functional disorders in severe brain damage. *Neuronauku: teoretychni ta klinichni aspekty* 2009; 5 (1/2): 49-58.
8. Akhmetova E.R. *Elektroentsefalograficheskiy analiz vzaimodeystviya glutamat i kholinergicheskoy sistem mozga*. Dis. cand. biol. nauk [Electroencephalographic analysis of the interaction of glutamate and cholinergic systems of the brain. Cand. boil. Sci. diss.]. Puschino, 2000. 99 p.

9. Ghosh S., Kaushik D. K., Gomes J. et al. Changes in cytosolic Ca²⁺ levels correspond to fluctuations of lactate levels in crosstalk of astrocyte neuron cell lines. *Indian J. Exp. Biol* 2010; 48 (6): 529-537.

10. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt. Sinai J. Med* 2009; 76 (2): 97-104.

11. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J. Head Trauma Rehabil* 2002; 17 (4): 300-313.

12. Park E., Bell J.D., Siddiq I.P., Baker A.J. An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia inducible factors in traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 2009; 29 (3): 575-584.

13. Saniova B., Drobny M. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2006; 26: 1475-1482.

14. Siesjo B.K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review). *Ann. Emerg. Med* 2007; 22 (6): 959-969.

15. Steube D., Gortelmeyer R. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2000; 6 (6): 307-312.

Надійшла 2.07.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Буднюк

УДК 615.244-616.08-031.74

Є. О. Баусов, Ю. В. Волкова, М. О. Долженко
**ВПЛИВ ВІКУ НА СТУПІНЬ
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У GERONТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ
ПІСЛЯ НЕВІДКЛАДНИХ АБДОМІНАЛЬНИХ
ОПЕРАЦІЙ**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 615.244-616.08-031.74

Е. А. Баусов, Ю. В. Волкова, М. А. Долженко
**ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА СТЕПЕНЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У GERONТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ НЕОТЛОЖНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ**

Актуальность. В последнее время постоянно увеличивается количество геронтологических хирургических пациентов, нуждающихся в urgentных оперативных вмешательствах под общей анестезией, а это неизбежно приводит к увеличению числа случаев послеоперационной когнитивной дисфункции.

Цель. Изучение закономерности влияния возраста на степень развития послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных после неотложных абдоминальных операций, что в дальнейшем поможет в разра-

ботке методов коррекции когнитивных функций в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. У 26 геронтологических пациентов, подвергшихся неотложным абдоминальным операциям под общей анестезией на основе тиопентал-натрия, изучено состояние когнитивных функций.

Результаты. До операции наблюдалась исходная когнитивная дисфункция, более выраженная у более пожилых пациентов. После операции отмечена послеоперационная когнитивная дисфункция, сохранявшаяся в небольшой степени до 30 сут., причем уровень когнитивных функций больше снижался у более молодых пациентов.

Выводы. Чем больше возраст пациента, тем меньше негативные факторы влияют на его когнитивные функции, то есть тем меньше их пластичность.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, геронтологические пациенты, неотложные абдоминальные операции.

UDC 615.244-616.08-031.74

Ye. O. Bausov, Yu. V. Volkova, M. O. Dolzhenko

THE INFLUENCE OF AGE ON THE SEVERITY OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN GERIATRIC PATIENTS AFTER EMERGENCY ABDOMINAL OPERATIONS

The state of cognitive functions (CF) was studied in geriatric patients undergone emergency abdominal surgery under general anesthesia on the basis of thiopental sodium.

The **aim** of the study was to determine the dependence of the severity of postoperative cognitive dysfunction on age in this category of patients.

Methods. It is included 26 geriatric patients with emergency surgical pathology of the abdominal cavity. We studied the state of the CF on neuropsychological tests: Mini-Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, Shulte's tables test. We evaluated the correlation of absolute and relative changes in test results with age. The study was performed before the operation, at 1st, 5th, 12th and 30th day after operation.

Results. Before operation input cognitive dysfunction was observed, the degree of which was directly dependent on age. After the operation the strength of cognitive dysfunction in older patients was less than in the younger. Full recovery of CF to the preoperative level to 30th day did not happen.

Conclusions. After emergency abdominal operations under general anesthesia on the basis of thiopental sodium in geriatric patients cognitive dysfunction is enhanced to a greater extent in younger patients.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, geriatric patients, emergency abdominal surgery, general anesthesia.

Вступ

Адекватність когнітивних функцій (КФ) — одна з найважливіших умов існування організму людини в навколишньому середовищі, що дозволяє їй виживати, навіть без сторонньої допомоги, досить тривалий час. Однак це ж навколишнє середовище є постійним джерелом великої кількості ушкоджувальних факторів, багато з яких потенційно небезпечні для КФ, особливо на сучасному етапі розвитку людства. Одним з найважливіших факторів, який послаблює КФ, є старіння [1; 3]. До таких факторів належать різні гострі та хронічні захворювання (як інтра-, так і екстракраніальні), у тому числі гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини [4; 5]. Останні потребують ургентного оперативного втручання, яке, у свою

чергу, неможливе без загальної анестезії, що також несприятливо позначається на КФ пацієнтів [6; 8].

Населення Землі постійно старіє. Сьогодні люди похилого та старечого віку становлять понад 15 %, і їх чисельність постійно зростає [9]. Відповідно збільшується і кількість хірургічних геронтологічних пацієнтів, що потребують ургентних оперативних втручань під загальною анестезією, а це неминуче призводить до зростання випадків післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД), яка серед осіб від 60 років спостерігається удвічі частіше, ніж серед хворих інших вікових груп [4]. Саме цими обставинами визначається актуальність проблематики, пов'язаної з ПОКД.

Те, що КФ з віком зазнають якісних змін, загальновідомо [1], однак характер залежності їх стану від віку не однозначний, і дані з цього питання суперечливі. Прийнято вважати, що у здорових людей ослаблення КФ починається після 50 років, після 65 років у 40 % осіб погіршується пам'ять, причому в 1 % з них порушення КФ досягає ступеня деменції протягом року, ще у 12 (42 %) — протягом 1–5 років [5]. Слабшають найбільш складні з боку психічної діяльності функції — здатність до абстрагування та інтегрування, зменшується пластичність КФ [2]. Результати інших досліджень свідчать про те, що здатність до запам'ятовування в осіб після 50 років залежить від віку парадоксальним чином: значне погіршення пам'яті спостерігається на початковому етапі старіння (50–65 років), надалі ж (у віці від 65 до 75 років) літні люди демонструють вищу мнестичну здатність, що наближається до рівня середнього віку [7]. Так само від віку можуть залежати інші когнітивні функції. З'ясування характеру цих залежностей може бути корисним для подальшого розкриття механізмів ПОКД і пошуку шляхів її корекції.

Мета дослідження — вивчити закономірності впливу віку на ступінь розвитку ПОКД у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій, що надалі допоможе в розробці методів корекції КФ у післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 26 пацієнтів (9 чоловіків і 17 жінок) у віці від 62 до 91 року (в середньому $74,4 \pm 8,1$) року) з хірургічною патологією органів черевної порожнини, які зазнали невідкладного оперативного втручання під загальною анестезією на основі тіопентал-натрію зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ), середня тривалість якого становила $107,9 \pm 75,7$ хв. Із них 5 хворим оперативні втручання були виконані з приводу грижі органів черевної порожнини різної локалізації, 11 — з приводу першої стадії злякисних новоутворень органів черевної порожнини, 3 — у зв'язку з гострою кишковою непрохідністю, 3 — з гострим апендицитом, 4 — з виразковою хворобою шлунка. При надходженні до хірургічного відділення усім хворим проводилось загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження.

Ургентне оперативне втручання виконували не пізніше, ніж на наступний день після надходження до стаціонару.

Анестезію проводили з використанням багатокомпонентної внутрішньовенної анестезії з ШВЛ через ендотрахеальну трубку. Премедикація включала в себе атропін ($7,1 \pm 1,3$) мкг/кг, фентаніл ($1,2 \pm 0,2$) мкг/кг, димедрол ($0,24 \pm 0,04$) мкг/кг і сибазон ($0,10 \pm 0,03$) мг/кг. Індукцію здійснювали за допомогою тіопентал-натрію дозою ($3,5 \pm 1,1$) мг/кг. Перед інтубацією трахеї забезпечували тотальну міоплегію сукци-

нілхолоїном дозою (2,6±0,9) мг/кг. Анестезія підтримувалася тіопентал-натрієм дозою (9,8±3,5) мг/(кг·год) і фракційним введенням фентанілу загальною дозою (14,0±5,5) мг/(кг·год). Міоплегію протягом операції підтримували внутрішньовенним введенням ардуана дозою (0,05±0,01) мг/кг.

Після операції хворих переводили до відділення інтенсивної терапії, де проводили загальноприйнятну інтенсивну терапію, що включала в себе інфузію, антибактеріальну, дезагрегантну, антикоагулянтну терапію, знеболювання.

Дослідження проводилося на 5 етапах: до оперативного втручання та на 1, на 5, 12 і 30-й добі після нього. На цих етапах оцінювався стан когнітивних функцій за допомогою таких нейропсихологічних тестів: Mini-Mental State Examination (MMSE), батарея тестів на лобову дисфункцію (БТЛД) і проба Шульце (ПШ).

Крім абсолютних результатів нейропсихологічних тестів, фіксували їхнє відношення до вихідного рівня (MMSE/MMSE0, БТЛД/БТЛД0 і ПШ/ПШ0).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження наводяться у табл. 1. Межі норми за шкалою MMSE — 27–30 балів, за БТЛД — 16–18 балів, за ПШ — 25–30 с.

У передопераційному періоді в обстежених хворих результати нейропсихологічних тестів були нижче нормальних (див. табл. 1). Результат MMSE був на рівні 84,2 % від норми, БТЛД — 81,6 %, а ПШ — 55,1 %. У 1-шу добу після операції результати усіх тестів достовірно погіршилися. На 5-ту добу стан КФ почав поліпшуватися, проте результати усіх тестів залишалися достовірно нижчими, ніж вихідні. На 12-ту добу поліпшення стану КФ тривало, але результати всіх тестів були достовірно нижчими за вихідні. Тільки на 30-ту добу результати БТЛД і ПШ повернулися до вихідного рівня, результати ж тесту MMSE так і залишилися достовірно нижчими, ніж вихідні. Ступінь зв'язку віку з результатами нейропсихологічних тестів показана в табл. 2.

Перед операцією відзначався істотний зв'язок між віком і результатами нейропсихологічних тестів: негативний з MMSE і БТЛД і позитивний з ПШ (при цьому більший результат був гіршим, ніж менший). У 1-шу добу після операції зв'язок віку з результатами MMSE і БТЛД змінився: він став позитивним, хоча і менш сильним. Зв'язок віку з ПШ зник і не спостерігався до закінчення дослідження.

Таблиця 1

Результати нейропсихологічних тестів, $M \pm \sigma$

Доба	MMSE, бали	MMSE/MMSE0	БТЛД, бали	БТЛД/БТЛД0	ПШ, с	ПШ/ПШ0
0	25,27±1,80	1	14,50±1,33	1	45,35±8,43	1
1	19,35±1,90*	0,77±0,11	11,19±1,47*	0,78±0,13	58,46±10,51*	1,32±0,35
5	21,46±1,73*	0,85±0,09	12,50±1,07*	0,87±0,11	53,00±7,15*	1,21±0,30
12	22,35±1,77*	0,89±0,09	13,35±1,55*	0,93±0,14	49,81±6,97*	1,13±0,27
30	23,81±1,52*	0,95±0,09	14,35±1,79	1,00±0,16	44,08±8,89	0,99±0,22

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з вихідними даними.

**Коефіцієнт кореляції Пірсона між віком і результатами
нейропсихологічних тестів, $r \pm m$**

Доба	MMSE, бали	MMSE/ MMSE0	БТЛД, бали	БТЛД/ БТЛД0	ПШ, с	ПШ/ПШ0
0	-0,59±0,13	—	-0,70±0,10	—	0,66±0,11	—
1	0,44±0,16	0,59±0,13	0,41±0,16	0,68±0,10	0,02±0,20	-0,47±0,15
5	0,15±0,19	0,51±0,15	0,29±0,18	0,70±0,10	-0,12±0,19	-0,64±0,12
12	0,14±0,19	0,51±0,15	0,30±0,18	0,62±0,12	0,00±0,20	-0,60±0,12
30	0,28±0,18	0,62±0,12	0,26±0,18	0,58±0,13	0,23±0,19	-0,43±0,16

Зв'язок віку з результатами MMSE і БТЛД, починаючи з 5-ї доби, також став несуттєвим.

Зв'язок між відносними змінами результатів нейропсихологічних тестів з віком мав інший характер (див. табл. 2). Протягом усього дослідження цей зв'язок був значним ($r > 0,5$ для тестів MMSE і БТЛД і $r < 0,4$ для ПШ).

Вже у передопераційному періоді у обстежених хворих відзначена певна когнітивна дисфункція, що стало очікуваним результатом, узгодженим з дослідженнями багатьох авторів. Мабуть, такий результат зумовлений не тільки віком, а і станом підвищення психоемоційного напруження, пов'язаним з основною патологією та очікуванням операції. Найбільше страждали швидкість реакції та здатність до концентрації уваги (за результатами ПШ).

На 1-шу добу після операції стан когнітивних функцій за результатами всіх проведених нейропсихологічних тестів значно і достовірно погіршився, а потім почав поступово повертатися до вихідного рівня. Повністю до 30-ї доби відновилися результати БТЛД і ПШ, результати ж MMSE до закінчення дослідження так і не досягли вихідного рівня, що, можливо, пояснюється більшою широтою охоплення КФ цією шкалою, що тестує орієнтування у часі та місці, здатність до сприйняття, концентрації уваги, слухо-мовну пам'ять. Мабуть, під впливом невідкладних операцій на черевній порожнині під загальною анестезією на основі тіопентал-натрію лобові функції та здатність до концентрації уваги пригнічуються меншою мірою, ніж КФ, оцінювані за допомогою MMSE.

При вивченні зв'язку віку з результатами нейропсихологічних тестів виявилася така картина. До загальної анестезії та оперативного втручання, коли КФ піддаються тільки впливу вікових змін, і ситуації, пов'язаної з хірургічною патологією і очікуванням операції, результати нейропсихологічних тестів були тим гірше, що більш літнім був пацієнт. У 1-шу добу після операції характер зв'язку віку з КФ радикально змінився, причому результати ПШ після операції зовсім не залежали від віку, а зазнавали впливу інших ушкоджувальних факторів (тривалість оперативного втручання і анестезія). Результати ж MMSE і БТЛД знаходилися тепер у прямій кореляційної залежності від віку, тобто що більше років пацієнту і, отже, його когнітивні функції спочатку знаходяться в гіршому стані (про що свідчать результати, отримані до операції), то меншою мірою вони погіршуються під впливом пригнічувальних чинників. На наступних етапах дослідження зв'язок віку з результатами ПШ раніше не спостерігався, а за результатами MMSE і БТЛД, він, залиша-

ючись позитивним, поступово слабшав і до 30-ї доби переставав бути істотним. Проте зв'язок віку з відносними змінами результатів нейропсихологічних тестів залишався значним протягом усього дослідження (позитивною з MMSE/MMSE0 і БТЛД/БТЛД0 і негативною з ПШ/ПШ0), тобто що більше років пацієнту, то меншою мірою результати нейропсихологічного тестування погіршувалися під дією перенесеної анестезії та операції (рис. 1–3).

Результати вивчення характеру залежності вираженості ПОКД від віку у геронтологічних пацієнтів з невідкладною хірургічною патологією черевної порожнини дозволяють визначити, що, хоча з віком рівень КФ знижується, їх схильність до впливу ушкоджувальних факторів зменшується, тобто знижується їх пластичність.

Висновки

1. У геронтологічних хворих із гострою хірургічною патологією черевної порожнини наявна вихідна когнітивна дисфункція, ступінь якої знаходиться в прямій кореляційній залежності від віку.

2. Оперативне втручання під загальною анестезією на основі тіопентал-натрію у геронтологічних хворих із гострою хірургічною патологією черевної порожнини викликає розвиток післяопераційної когнітивної дисфункції, яка, поступово зменшуючись, зберігається протягом 30 діб.

3. Виразність впливу пригнічувальних щодо когнітивних функцій чинників пов'язана з віком зворотною кореляційною залежністю: що більший вік пацієнта, то менше негативні фактори впливають на його когнітивні функції, тобто меншою є їх пластичність.

MMSE/MMSE0

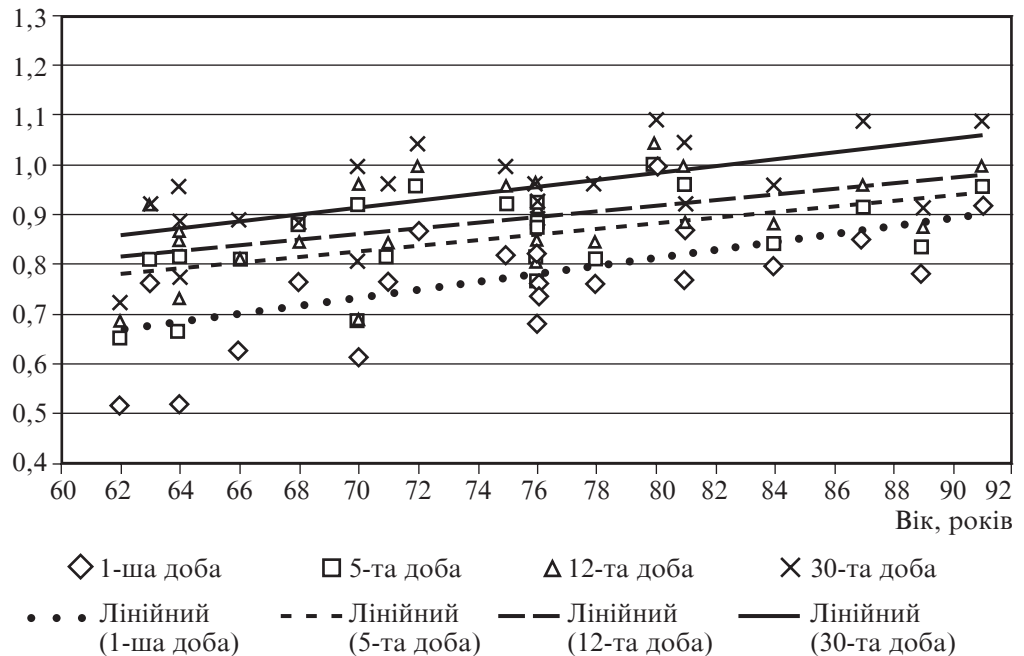


Рис. 1. Залежність результатів MMSE від віку після операції

БТЛД/БТЛД0

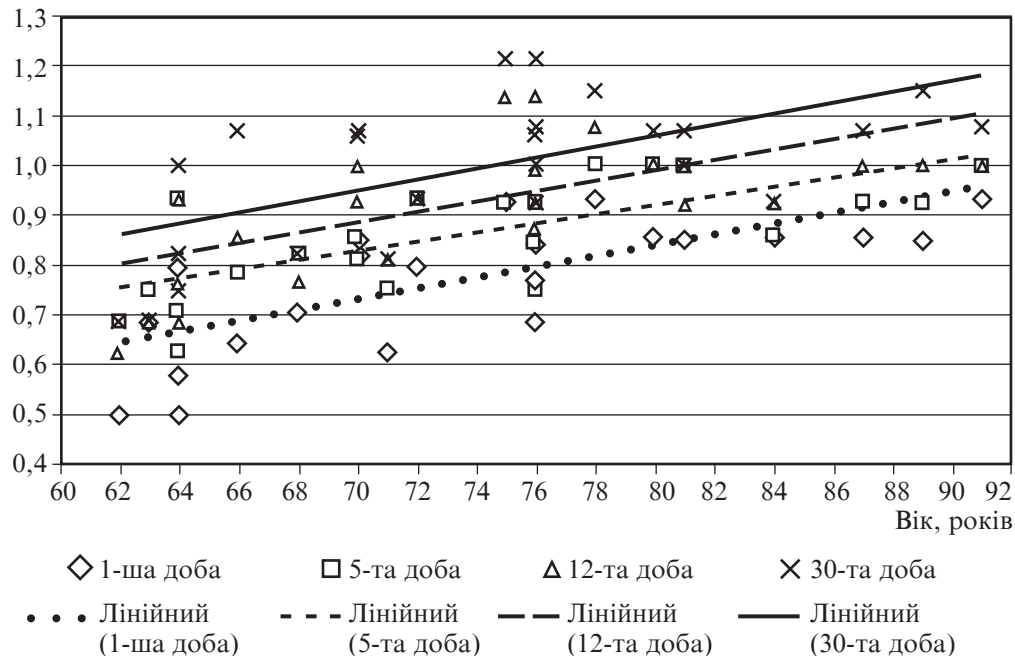


Рис. 2. Залежність результатів батареї тестів на лобову дисфункцію від віку після операції

ПШ/ПШ0

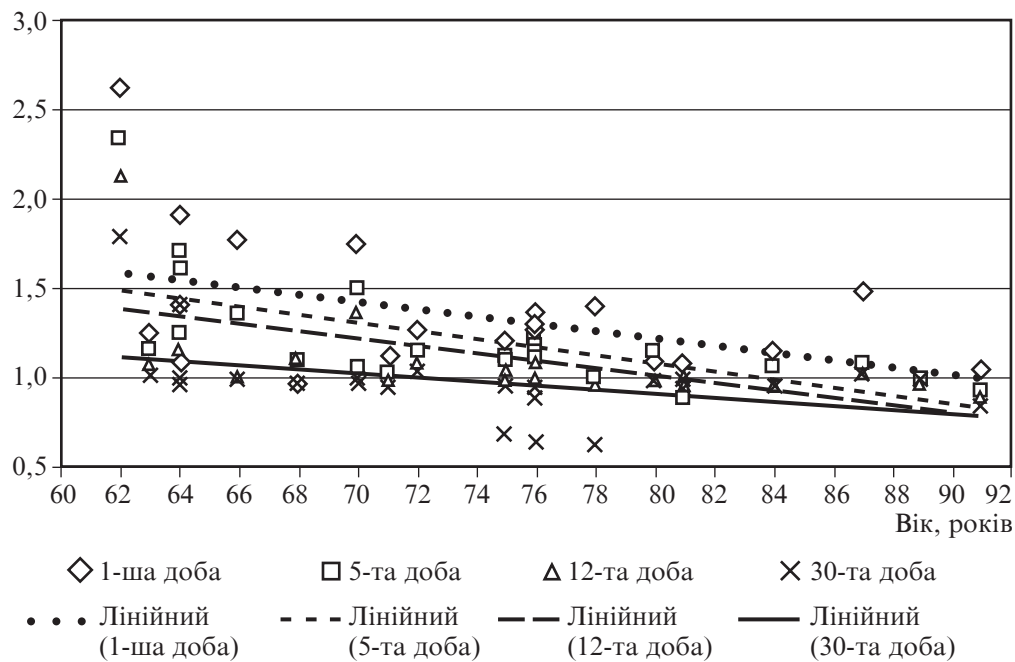


Рис. 3. Залежність результатів проби Шульте від віку після операції

ЛІТЕРАТУРА

1. *Профілактика* и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста : метод. рекомендации / Л. В. Усенко, Ризк Шади Ейд, А. А. Криштафор [и др.]. – Днепропетровск : Днепропетр. гос. мед. акад., 2008. – 60 с.
2. *Чепкий Л. П.* Геріатрична анестезіологія та реаніматологія / Л. П. Чепкий, Л. В. Усенко. – К. : Здоров'я, 1994. – 256 с.
3. *Morris J. C.* The neurology of aging: normal versus pathologic change / J. C. Morris, D. Q. McManus // *Geriatrics*. – 1991. – Vol. 46. – P. 47–48.
4. *Захаров В. В.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М., 2005. – 71 с.
5. *Мурашко Н.* Когнітивні й емоційно-афективні порушення при дисциркуляторній енцефалопатії: клінічна характеристика та лікування / Н. Мурашко, Г. Панікарський // *Ліки України*. – 2004. – № 11 (88). – С. 120–121.
6. *Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture / Y. Gustafson, D. Berggren, B. Brännström [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc.* – 1988. – Vol. 36. – P. 525–530.
7. *Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery / M. F. Newman, J. L. Kirchner, B. Philips-Bute [et al.] // N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 395–402.
8. *O'Keefe S. T.* Postoperative delirium in the elderly / S. T. O'Keefe, Á. N. Chonchubhair // *Br. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 73. – P. 673–687.
9. *Дамулин И. В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И. В. Дамулин. – М., 2002. – 85 с.

REFERENCES

1. Usenko L.V., Rizk Shadi Eid, Krishtafor A.A. et al. *Profilaktika i korrektsiia posleoperatsionnykh kognitivnykh disfunktsiy u bolnykh pozhilogo vozrasta* [Prevention and correction of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients] Dnepropetrovsk: Dnipropetrovsk State Medical Academy, 2008. 60 p.
2. Chepkii L.P. *Geriatrychna anesteziologiya ta reanimatologiya* [Geriatric anesthesiology and resuscitation] Kyiv, Zdorovya, 1994. 256 p.
3. Morris J.C., McManus D.Q. The neurology of aging: normal versus pathologic change. *Geriatrics* 1991; 46: 47-48.
4. Zakharov V.V., Yakhno N.N. *Kognitivnyie rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste* [Cognitive disorders in elderly persons] Moscow, 2005. 71 p.
5. Murashko N., Panikarskyi G. Cognitive and emotional-affective disorders in dyscirculatory encephalopathy: clinical characteristics and treatment. *Liky Ukrainy* 2004; 11 (88): 120-121.
6. Gustafson Y., Berggren D., Brännström B. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988; 36: 525–530.
7. Newman M.F., Kirchner J.L., Philips-Bute B. et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 395-402.
8. O'Keefe S.T., Chonchubhair Á.N. Postoperative delirium in the elderly. *Br. J. Anaesth* 1994; 73: 673-687.
9. Damulin I.V. *Bolezn Altsgeimera i sosudistaia dementsiia* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Moscow, 2002. 85 p.

Надійшла 2.11.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Суслів

В. М. Лазанюк, В. І. Босенко,
О. В. Туренко, К. П. Кірпічнікова

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛИЧНЫХ УСКЛАДНЕНЬ У ДТЕЙ З «ЦИАНОТИЧНИМИ» ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ПАЛІАТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Одеська обласна дитяча клінічна лікарня, Одеса, Україна*

УДК 616.12-007-053.1-089.197.5-06:616.151.5-084

В. Н. Лазанюк, В. И. Босенко, О. В. Туренко, К. П. Кирпичникова
ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ДЕТЕЙ С «ЦИАНОТИЧЕСКИМИ» ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ
СЕРДЦА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Актуальность. По данным источников литературы, частота тромбоэмболических осложнений у детей с «цианотическими» врожденными пороками сердца (ВПС) после проведения паллиативных операций составляет от 1 до 20 % случаев. Именно поэтому система гемостаза у данной категории пациентов заслуживает особого внимания.

Цель. Изучить состояние системы гемостаза у детей с «цианотическими» ВПС, которым планировалось проведение паллиативного оперативного лечения, в дооперационном и послеоперационном периодах, а также оценить эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений.

Материалы и методы. Были исследованы 14 больных с «цианотическими» ВПС, которым планировалось проведение паллиативного оперативного лечения. Исследование проводилось с использованием низкочастотной пьезоэлектрической тромбозластографии (НПТЭГ) при госпитализации, в конце операции, на первые сутки послеоперационного периода, после проведенной антикоагулянтной терапии гепарином (на 4-е сутки послеоперационного периода) и при выписке. Показатели НПТЭГ сравнивали с группой здоровых детей.

Результаты. В конце операции больные данной категории требовали проведения гемостатической терапии, так как наблюдались признаки структурной и хронометрической гипокоагуляции. На следующие сутки послеоперационного периода после стабилизации показателей системы гемостаза проводилась антикоагулянтная терапия. При выписке у детей с «цианотическими» ВПС показатели НПТЭГ достоверно не отличались от показателей у здоровых детей.

Выводы. Тактика антикоагулянтной терапии позволила нам предупредить развитие тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: «цианотические» врожденные пороки сердца, паллиативные операции, система гемостаза, низкочастотная пьезоэлектрическая тромбозластография.

PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM IN CHILDREN WITH “CYANOTIC” CONGENITAL HEART AFTER PALLIATIVE SURGERY

Actuality. According to the literature data the frequency of thromboembolic complications in children with “cyanotic” congenital heart disease (CHD) after palliative surgery ranges from 1 to 20 % of cases. That is why the system of hemostasis in these patients deserves special attention.

The aim — to investigate the hemostatic system in children with “cyanotic” CHD, which planned a palliative surgery in the preoperative and postoperative periods, and to estimate efficacy of the prevention of thromboembolic complications.

Materials and methods. We studied 14 patients with “cyanotic” CHD, which planned a palliative surgery. The study was conducted using low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) during hospitalization, after the operation, on the first postoperative day, after the anticoagulant heparin (on postoperative day 4) and at discharge. Indicators LPTEG compared with healthy children.

Results. At the end of surgery, patients in this category require hemostatic therapy because it showed signs of structural and chronometric hypocoagulation. On the next day of the postoperative period after the stabilization of hemostasis we conducted anticoagulant therapy. At discharge in children with “cyanotic” CHD, indicators LPTEG did not differ significantly from that of healthy children.

Conclusions. Management of anticoagulant therapy allowed us to prevent the development of thromboembolic complications.

Key words: “cyanotic” congenital heart disease, palliative surgery, hemostasis system, low-frequency piezoelectric thromboelastography.

Система гемостазу, як і всі інші системи організму, зазнає змін у процесі росту та розвитку людини. Протягом перших 6 міс. життя стан гемостазу змінюється відповідно до змінених умов існування і до 6 міс. відповідає статусу зрілого організму [1].

Особливої уваги стан системи гемостазу заслуговує у дітей з «ціанотичними» вродженими вадами серця (ВВС), де гіпоксія, один із екстремальних стресових факторів, є основним і значним чинником у зміні та порушенні гематологічних показників у хворих даної категорії та здатна викликати серйозні порушення в коагуляційній системі крові. У стані хронічної гіпоксемії усі компенсаторні механізми організму хворого спрямовані на покращання (полегшення) доставки тканинам кисню. Це досягається, насамперед, шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові, а також гемоглобіну й еритроцитів (поліглобулія та поліцитемія) в ній. Вказані зміни ведуть до підвищення в'язкості крові, що разом з перебудовою судинної системи створює в організмі умови для тромбоутворення [2; 3]. При цьому порушення агрегації явно корелює з тяжкістю гіпоксемії та поліцитемії у дітей з «ціанотичними» ВВС [4].

Крім того, суттєву роль у стані системи гемостазу відіграють вікові особливості, для яких ранній вік, зокрема період новонародженості, характеризується посиленням прокоагулянтної ланки гемостазу, особливо у пацієнтів з «ціанотичними» ВВС [5]. Мова йде про низький рівень основних компонентів системи фібринолізу — плазміногену та його активаторів, антитромбіну III, а також К-вітамінзалежних антикоагулянтів (протеїну S і протеїну C), рівень яких після народження удвічі менший, ніж у дітей старшого віку [6].

Саме тому однією з актуальних проблем у дитячій кардіохірургії та кардіореанімації є тромбоемболічні ускладнення, які частіше за все виникають після проведення паліативних оперативних втручань з накладенням системно-легеневих анастомозів у дітей з «ціанотичними» ВВС, основна мета яких полягає у збільшенні легеневого кровотоку, зменшенні артеріальної гіпоксемії та покращанні клінічного стану пацієнтів, а також підготовки легенево-артеріального русла та лівого шлуночка до подальшої радикальної корекції супровідних вад [7].

Причини та механізми розвитку тромбозу залежать від виду анастомозу та наявності факторів ризику. Так, наприклад, при накладенні кавопульмональних анастомозів (Глена і Фонтена), внаслідок порушення гемодинаміки в умовах кровотоку в русло з порівняно високим легеним тиском, виникає зміна ламінарності кровотоку, що створює передумови до виникнення життєво небезпечних тромбів. Системно-легеневі анастомози (підключично-легеневий Блелока — Таусіга та центральний між висхідною аортою і стовбуром легеневої артерії), як правило, застосовують у ранньому віці (до 3 міс.) й передбачають використання тефлонового протеза Gore-Tex з діаметром 3,0–3,5 мм [8], що є одним із факторів ризику тромбоутворення.

За даними різних джерел літератури, частота тромбозу підключично-легеневого анастомозу становить від 1 до 17 % випадків [9], а тотального кавопульмонального анастомозу (Фонтена) — 3–20 % [10].

Мета нашого дослідження — вивчення стану системи гемостазу у дітей з «ціанотичними» ВВС, яким планувалося проведення паліативного оперативного лікування в доопераційному та післяопераційному періодах, а також оцінка ефективності профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили у дітей з «ціанотичними» ВВС (подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка, тетрада Фалло, аномалія Ебштейна, атрезія легеневої артерії, транспозиція магістральних судин, загальний шлуночок), яким було проведено паліативне оперативне лікування в умовах штучного кровообігу (ШК) у відділенні серцево-судинної хірургії на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні з 2012 по 2015 рр.

До цієї групи ми включили 12 хворих, яким було проведено накладення анастомозів: центрального аорто-легеневого (2 хворих), підключично-легеневого Блелока (3 хворих), верхнього кавопульмонального Глена (6 хворих) і тотального кавопульмонального Фонтена (1 хворий). Середній вік пацієнтів становив $(21,0 \pm 17,3)$ міс. при середній масі тіла $(7,8 \pm 2,9)$ кг. У хворих даної категорії при госпіталізації відзначалася артеріальна гіпоксемія. Показник рівня насичення киснем при пульсоксиметрії був у межах $(72,6 \pm 6,4)$ %.

Дослідження стану системи гемостазу проводилося під час госпіталізації; наприкінці інтраопераційного періоду після завершення ШК і виконання гемостатичної терапії; наступної доби післяопераційного періоду; при переведенні хворого з блоку інтенсивної терапії до загальної палати та при виписуванні зі стаціонару. Оцінку стану системи гемостазу проводили стандартною коагулограмою (визначення протромбінового відношення (ПВ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), фібриногену), а також методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної

тромбоеластографії (НПТЕГ) тромбоеластографом «АРП-01М Меднорд», принцип роботи якого полягає в реєстрації та оцінці в'язкісних характеристик згортання крові за допомогою низькочастотного п'єзоелектричного вібраційного датчика. Ефективність антикоагулянтної терапії контролювалась визначенням рівня МНВ та показниками НПТЕГ, значення яких порівнювали з показниками 30 дітей, яких виписували з відділення після оперативного лікування з діагнозами: «відкрита артеріальна протока», «коарктація аорти», «дефект міжпередсердної перегородки», «дефект міжшлуночкової перегородки». Середній вік дітей цієї групи достовірно не відрізнявся від основної і становив $(20,8 \pm 7,9)$ міс. ($p=0,35$). За всі дні післяопераційного періоду препаратів, які впливають на систему гемостазу, вони не отримували. Таким чином, дана категорія дітей увійшла до 2-ї (контрольної) групи.

Для інструментального методу дослідження взяття крові здійснювали з підключичної вени у кількості 0,5 мл і вводили в прогріту до 37°C кювету тромбоеластографа, після чого проводили безперервну реєстрацію і запис кривої тромбоеластограми (ТЕГ), яка характеризує процеси згортання крові та фібринолізу. У процесі вивчення отриманих кривих ТЕГ були визначені амплітудні та хронометричні константи, що характеризують I, II, III стадії гемокоагуляції, ступінь і тривалість ретракції, а також сумарну фібринолітичну активність.

Досліджені основні показники ТЕГ можна характеризувати таким чином: інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) дозволяє оцінити стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу; інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) визначає інтенсивність утворення згустка; час згортання крові (ЧЗК); показник тромбінової активності (КТА), що характеризує утворення тромбіну і швидкість формування згустка крові; інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ); максимальна щільність згустка (МЩЗ); інтенсивність тотального згортання крові (ІТЗ); сумарна фібринолітична активність, тобто сумарний показник ретракції та спонтанного лізису згустка (ІРЛЗ); коефіцієнт сумарної протизгортальної активності (КСПА).

Функціональність анастомозів контролювали проведенням ехокардіоскопії.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel 2007 і Statistica 6.1. Характеристику параметрів здійснювали за допомогою обчислення середнього значення, стандартного відхилення, помилки середнього і довірчого інтервалу із заданою довірчою імовірністю 95 %. Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Нормальність розподілу кількісних показників була перевірена за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. При нормальному розподіленні даних застосовували критерій Стюдента для незалежних вибірок. В іншому разі для перевірки статистичних гіпотез про відмінність між досліджуваними групами використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні. Статистично достовірними вважали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження системи гемостазу у дітей з «ціанотичними» ВВС, порівняно з показниками в групі здорових дітей, було виявлено підвищення ІКК, КТА, ЧЗК і зниження ІКД, ІПЗ, МЩЗ. За наявними змінами можна стверджувати про хронометричну гіперкоагуляцію та структурну гіпокоагуляцію, хоча дані розбіжності не мають достовірного характеру (табл. 1).

**Порівняльна характеристика основних показників
низькочастотної п'єзоелектричної тромбеластографії
у дітей з «ціанотичними» вродженими вадами серця
на різних етапах лікування та групою здорових дітей, $M \pm m$**

Основні показники НПВТ	Основна група (n=14)					Контрольна група (n=25)
	До операції	Наприкінці операції	Через добу після операції	Після терапії гепарином	При виписуванні	
ІКК, відн. од.	26,5±14,8	14,1±8,5	27,1±11,6*	17,9±13,4	6,5±11,5	8,7±13,2
КТА, відн. од.	38,9±8,9	26,4±4,2	40,6±8,5	32,0±6,1	25,5±5,8	33,3±7,8
ЧЗК, хв	6,4±2,0	7,9±1,4	6,8±1,1	7,4±1,2	8,8±2,1	7,1±1,1
ІКД, відн. од.	33,4±5,1	26,1±3,7*	37,1±9,4	31,6±3,6	31,8±4,7	35,3±4,4
ІПЗ, відн. од.	16,4±2,5	15,7±2,1*	15,5±2,7	15,6±2,6	14,7±3,8	18,2±2,5
МЩЗ, відн. од.	430±40*	455±39*	473±44	484,0±65,8	511±67	507±42
ІТЗ, відн. од.	14,1±3,3	8,8±0,8*	10,1±2,0	9,7±1,9*	13,2±6,3	12,9±1,8
ІРЛЗ, %	3,6±4,5	-0,47±0,49*	0,15±0,59	0,8±1,3	1,9±1,8	2,5±2,2

Примітка. * — відмінності достовірні при порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Наприкінці інтраопераційного періоду після проведення гемостатичної терапії у хворих основної групи спостерігалася структурна гіпокоагуляція, про що свідчило достовірне зниження показників ІКД ($p=0,02$), ІТЗ ($p=0,03$) (див. табл. 1). Після проведення гемостатичної терапії у перші години післяопераційного періоду та досягнення адекватного гемостазу, у першу добу післяопераційного періоду розпочинали антикоагулянтну терапію гепарином з початковою дозою для системно-легеневих анастомозів — 10 ОД/(кг·год), для кавопульмональних — 15 ОД/(кг·год). На початку наступної доби всім хворим здійснювався контроль показників системи гемостазу, результат якої демонстрував збереження помірної гіпокоагуляції (достовірне зниження показника ІПЗ ($p=0,046$)) та посилення антикоагулянтної ланки системи гемостазу, про що свідчило достовірне підвищення показника КСПА порівняно зі здоровими дітьми ($p=0,03$).

Після отримання результатів тривала профілактика тромбоемболічних ускладнень шляхом інфузійного введення гепарину, дозування якого підбирали індивідуально, залежно від показників НПТЕГ. Виходячи з цього, середня доза гепарину становила (11,8±1,6) ОД/(кг·год), інфузію якого проводили до переведення хворого з блоку інтенсивної терапії до відділення серцево-судинної хірургії. Таким чином, середня тривалість інфузії гепарину становила (4,0±1,4) доби. Після цього здійснювали контроль системи гемостазу за допомогою НПТЕГ.

Внаслідок проведеної терапії ознак гіперкоагуляції не спостерігалася (див. табл. 1). У подальшому хворих, яким було проведено оперативне лікування з накладенням кавопульмонального анастомозу, переводили на тривалий пероральний прийом варфарину, а пацієнтів з центральним аорто-легеневим анастомозом і ана-

стомозом Блелока — на прийом препаратів аспірину дозою 5 мг/кг на добу до моменту проведення радикальної операції. Дозування непрямого антикоагулянту підбирали за результатами НПТЕГ і показниками МНВ, рівень якого намагалися утримувати в межах 2,0. Таким чином, терапевтична доза варфарину в середньому дорівнювала $(0,21 \pm 0,03)$ мг/кг на добу.

Після проведеної терапії показники ТЕГ у дітей з «ціанотичними» ВВС при виписуванні з лікарні достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи (див. табл. 1). Незважаючи на відносно високу летальність — 3 (25 %) хворих, яка наставала внаслідок легенево-серцевої недостатності, випадків тромботичних ускладнень, у тому числі серед померлих, зафіксовано не було.

Висновки

1. Аналіз літературних джерел і результати власних досліджень свідчать про те, що діти з «ціанотичними» ВВС становлять особливий контингент кардіохірургічних хворих, де знання особливостей і своєчасний аналіз змін системи гемостазу є дуже важливими для правильного підбору тактики терапії в післяопераційному періоді.

2. Обрана тактика антикоагулянтної терапії під контролем показників НПТЕГ дозволила нам запобігти розвитку тромбоемболічних ускладнень, при цьому показники системи гемостазу при виписуванні з лікарні достовірно не відрізнялися від показників у здорових дітей.

3. За допомогою інструментального методу інтегральної оцінки функціонального стану системи гемостазу нами проведена оцінка як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланки системи гемостазу та системи фібринолізу. Метод НПТЕГ дозволяє працювати з цільною кров'ю, а на одне дослідження потрібно лише 0,5 мл крові, що особливо важливо в неонатології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Kenet G. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment / G. Kenet, U. Nowak-Gottl // Acta Haematol. – 2006. – Vol. 115. – P. 137–140.*

2. *Influence of epidural anesthesia on the hemocoagulation disorders and quantity of the septic complications at patients with acute necrotizing pancreatitis / O. Tarabrin, S. Shcherbakov, A. Tkachenko [et al.] / Critical Care. – 2013. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 354.*

3. *How to control the coagulation disorders? / O. Tarabrin, S. Shcherbakov, D. Gavrychenko [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2013. – Vol. 30, Suppl. 51. – P. 92.*

4. *Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease / M. T. Arslan, M. Ozcetin, R. Ozyurek, K. Kavakli // Journal of contemporary medicine. – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 6–10.*

5. *Лазанюк В. Застосування нового методу діагностики тромбгеморагічних розладів у дітей із вродженими вадами серця / В. Лазанюк // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 1. – С. 44–48.*

6. *Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography / O. Tarabrin, I. Tyutrin, S. Shcherbakov [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2015. – Vol. 32, Suppl. 53. – 8AP4-8.*

7. *Паллиативные операции в хирургическом лечении врожденных пороков сердца с односторонним отсутствием легочной артерии* / Л. А. Бокерия, В. П. Подзолков, О. А. Махачев [и др.] // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2011. – № 4. – С. 43–51.

8. Muralidhar K. Modified Blalock Taussig shunt: Comparison between neonates, infants and older children / K. Muralidhar // *Ann. Card. Anaesth.* – 2014. – Vol. 17. – P. 197–199.

9. Monagle P. Thrombosis in children with BT shunts, Glenns and Fontans / P. Monagle // *Progress in Pediatric Cardiology*. – 2005. – Vol. 21. – P. 17–21.

10. *Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients* / M. Firdouse, A. Agarwal, A. K. Chan, T. Mondal // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 20 (5). – P. 484–492.

REFERENCES

1. Kenet G., Nowak-Gottl U. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment. *Acta Haematol* 2006; 115: 137-140.

2. Tarabrin O., Shcherbakov S., Tkachenko A., Kushnir O., Grychushenko I. Influence of epidural anesthesia on the hemocoagulation disorders and quantity of the septic complications at patients with acute necrotizing pancreatitis. *Critical Care* 2013, 17 (2): 354.

3. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. How to control the coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology* 2013, 30 (51): 92.

4. Arslan MT, Ozcetin M, Ozyurek R, Kavakli K. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease. *Journal of contemporary medicine* 2011; 1 (1): 6-10.

5. Lazaniuk V. The use of a new method of diagnosis trombohemoragic disorders in children with congenital heart disease. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2015; 1: 44-48.

6. Tarabrin O., Tyutrin I., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Tarabrin P. Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography. *European Journal of Anaesthesiology* 2015, 32 (53): 8AP4-8.

7. Bokeriya L.A., Podzolkov V.P., Makhachev O.A. et al. Palliative surgery in the surgical treatment of congenital heart disease with unilateral absence of a pulmonary artery *Detskie bolezni serdtsa i sosudov* 2011; 4: 43-51.

8. Muralidhar K. Modified Blalock Taussig shunt: Comparison between neonates, infants and older children. *Ann Card Anaesth* 2014; 17: 197-199.

9. Monagle P. Thrombosis in children with BT shunts, Glenns and Fontans *Progress in Pediatric Cardiology* 2005; 21: 17-21.

10. Firdouse M., Agarwal A., Chan A.K., Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20 (5): 484-92.

Надійшла 1.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Сулов

УДК 616.131-004.6

**І. М. Кузьмич, Б. М. Тодуров, О. О. Тарабрін,
І. В. Чухліб, О. В. Зеленчук, А. П. Занько**

**ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙ
ЗІ ШТУЧНИМ КРОВООБІГОМ У ПАЦІЄНТІВ
З НИЗЬКОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО
ШЛУНОЧКА. АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ДОСВІДУ**

*Державна установа «Інститут серця МОЗ України», Київ, Україна,
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.131-004.6

И. Н. Кузьмич, Б. М. Тодуров, О. А. Тарабрин, И. В. Чухлиб, О. В. Зеленчук, А. П. Занько

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ У
ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.
АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА**

Актуальность. Несмотря на применение новых технологий у кардиохирургических пациентов с критическим течением ишемической болезни сердца, клапанными пороками сердца, кардиомиопатиями, послеоперационная энцефалопатия и инсульт остаются значимой проблемой. Неврологические осложнения существенно отягощают течение послеоперационного периода, ухудшая исход операции.

Цель исследования — определить зависимость неврологических осложнений от сопутствующих заболеваний и возраста больного у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка после операций с искусственным кровообращением.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективное наблюдательное исследование у 2223 пациентов с фракцией выброса левого желудочка сердца меньше 40 % за период с марта 2013 г. по апрель 2015 г., прооперированных в Государственном учреждении «Институт сердца МЗ Украины».

Результаты. Согласно результатам наших исследований, количество неврологических осложнений напрямую зависит от времени искусственного кровообращения. Наши данные подтверждают, что количество энцефалопатии у пациентов с фракцией выброса левого желудочка < 30 % примерно в 2 раза, а с острым нарушением мозгового кровообращения — в 3 раза больше, чем у пациентов с более высокой фракцией выброса левого желудочка.

Вывод. Согласно результатам проведенного исследования, можно утверждать, что возраст и сопутствующие заболевания больного напрямую влияют на частоту развития неврологических осложнений.

Ключевые слова: фракция выброса левого желудочка, центральная нервная система, неврологические осложнения, кардиохирургия.

UDC 616.131-004.6

I. M. Kuzmich, B. M. Todurov, O. O. Tarabrin, I. V. Tchukhlib, O. V. Zelenchuk, A. P. Zanko

DYNAMICS OF SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION AFTER CARDIAC SURGICAL PROCEDURES IN PATIENTS WITH LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Actuality. In cardiac surgical patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF) the risk of perioperative complications is enhanced. It is often accompanied with secondary pulmonary hypertension (PH), which heightens risk.

Aim. With the purpose of evaluating PH changes after cardiac surgery and its effect on outcomes.

Materials and methods. We carried out a retrospective observational study of all 65 patients with LVEF <40 %, operated on in our Centre during 6 months period.

Results. All the patients had pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure (PASP) of (58.3 ± 13.7) mm Hg). 17 patients had isolated coronary artery bypass surgery, 48 (74%) of 65 patients had complex procedures, involving coronary arteries, heart valve and myocardium, with the use of cardiopulmonary bypass. 40 (61%) patients need complex postoperative management, and 7 (10.7%) patients had been treated in our Institute more than 7 days. The mortality was 3%. Mean PASP decreased significantly upto (48.9 ± 9.1) mm Hg, $p < 0.05$. Our results demonstrate, that surgical repair for severe cardiac diseases in this category of patients is feasible, with acceptable complications and mortality rates, and decreases PH.

Conclusions. Further studies for the estimation of the effect of such changes in pulmonary artery systolic pressure on outcomes are warranted.

Key words: left ventricular ejection fraction, pulmonary artery systolic pressure, pulmonary hypertension, cardiac surgery.

Вступ

Застосування нових технологій у сучасній кардіохірургії дозволило істотно змінити структуру інвалідності та летальності у пацієнтів з критичним перебігом ішемічної хвороби серця, клапанними вадами серця, кардіоміопатіями. Втім, незважаючи на останні досягнення, післяопераційна енцефалопатія та інсульт залишаються значущою проблемою. Неврологічні ускладнення істотно обтяжують перебіг післяопераційного періоду, погіршуючи результат операції.

Наприклад, за останнє десятиліття загальна смертність після операцій аортокоронарного шунтування (АКШ) зменшилася приблизно на 23 %, але кількість ускладнень з боку центральної нервової системи практично не змінилася, і навіть дещо збільшилася у зв'язку з постарінням популяції кардіохірургічних пацієнтів.

За даними світової статистики, частота церебральних ускладнень (або неврологічних подій) при операціях зі штучним кровообігом (ШК) широко варіює — від 0,4 до 80 %, що, в свою чергу, залежить від методів і критеріїв діагностики. Неврологічні події визначаються як нові сенсорні, моторні або рефлекторні порушення [7]. Кількість інсультів прямо пропорційна віку пацієнтів (менше 65 років — 0,9 %, 65–74 роки — 3,6 %, 75–80 років — 8,9 %, після 80 років — 10,2 %).

Існує концепція післяопераційної *когнітивної дисфункції*. Когнітивні розлади розвиваються в ранньому і зберігаються у пізньому післяопераційному періоді, клінічно проявляються у вигляді порушень пам'яті, важкості зосередження (концентрації) уваги і порушень інших когнітивних функцій (мислення, мовлення та ін.). Підтверджуються даними нейропсихологічного тестування. Когнітивні порушення визначаються приблизно у 80 % хворих у ранньому післяопераційному періоді [6].

Мета роботи — оцінити кількісно та якісно структуру неврологічних ускладнень у пацієнтів з низькою фракцією викиду лівого шлуночка після операцій зі штучним кровообігом.

Матеріали та методи дослідження

За період з березня 2013 р. по квітень 2015 р. у Державній установі «Інститут серця МОЗ України» прооперовано 2223 пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) серця < 40 %. Усі пацієнти мали систолічну дисфункцію міокарда та клінічні ознаки серцевої недостатності. Із них 1121 (50,4 %) пацієнту виконано АКШ в умовах ШК, 1102 (49,6 %) пацієнтам розкривали ліві відділи серця (резекція аневризми ЛШ, видалення тромбів з ЛШ або правого предсердя, пластика мітрального клапана, протезування клапанів). У 506 пацієнтів виконані оперативні втручання з протезування клапанів серця. З-поміж 506 пацієнтів, яким протезували клапани серця, 327 (64,6 %) виконано протезування одного клапана (аортального або мітрального), 177 (35,0 %) — двоклапанне протезування, 2 (0,4 %) — протезування трьох клапанів серця. Поєднані операції АКШ з протезуванням або пластикою клапанів серця виконані 396 пацієнтам.

Ушкодження мозку після операцій з ШК ми поділили на два типи. До *першого типу* зарахували транзиторні ішемічні атаки, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), смерть внаслідок ГПМК або гіпоксичної енцефалопатії. Інсульт (або ГПМК) — це будь-який новий і стійкий вогнищевий сенсомоторний дефіцит, визначений клінічно, а в ідеалі — підтверджений будь-яким зі способів сканування мозку (магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія тощо). Ускладнення *другого типу* включали дифузні ушкодження мозку, що супроводжувалися короткочасною дезорієнтацією або оборотним зниженням інтелекту і пам'яті (енцефалопатія), збудженням, а також неметаболічними судомними нападами без ознак фокального ушкодження [5]. Делірій (енцефалопатія) в себе включає такі ознаки, як транзиторне глобальне порушення когнітивної функції, знижений рівень свідомості, глибокі розлади характеру сну, порушення уваги. Згідно з даними літератури, делірій спостерігається у 30–80 % хворих у ранньому післяопераційному періоді, тривалість їх госпіталізації збільшується вдвічі.

Згідно з нашими даними, визначено розподіл неврологічних подій (табл. 1).

Із 230 пацієнтів з енцефалопатією 49 (21,3 %) потребували глибокої седації, повторної інтубації та проведення пролонгованої штучної вентиляції легенів (ШВЛ). Із них стан 14 (28,6 %) пацієнтів ускладнився приєднанням внутрішньогоспітальної інфекції (ендобронхіт, вентилятор-асоційована пневмонія). Накладення трахеостоми знадобилося 2 хворим. Летальних випадків не зафіксовано.

Серед 35 пацієнтів з інсультами (у 19 — басейн середньої мозкової артерії, у 14 — басейн задньої мозкової артерії, у 2 — стовбуровий інсульт) пролонгована ШВЛ знадобилася 24 (68,6 %) хворим. Трахеостомія за допомогою перкутанної пункційної методики виконана 18 (52 %) пацієнтам. Померли 4 пацієнти. Таким чином, летальність у хворих з ГПМК становила 11,4 %. Причиною смерті пацієнтів з низь-

кою ФВ ЛШ після операцій зі ШК стало вклинення тих чи інших відділів мозку, а також сепсис з подальшим розвитком синдрому поліорганної недостатності.

Наш клінічний досвід підтверджує залежність частоти розвитку неврологічних ускладнень від віку. Пацієнти у віці понад 75 років перебували у найвищій зоні ризику розвитку фатальних неврологічних подій і вторинних ускладнень, а стан 3,8 % пацієнтів у віці понад 75 років ускладнився розвитком ГПМК у ранньому післяопераційному періоді (табл. 2).

Наші результати, а також дані літератури свідчать про підвищення ступеня розвитку післяопераційних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД) (повільне загоєння рани, інфекція, гостра ниркова недостатність). Частота неврологічних порушень у хворих на діабет в 1,7 разу вища, ніж у хворих з нормальним рівнем глікемії [4; 7]. Із 543 хворих на ЦД у 11,8 % пацієнтів розвинулася енцефалопатія, у 1,7 % — ГПМК. Також з великою ймовірністю можна стверджувати, що наявність гіпертонічної хвороби (ГХ) у пацієнтів з низькою фракцією викиду призводить до збільшення неврологічних ускладнень приблизно вдвічі. Існування фібриляції передсердь, що сприяє утворенню тромбів у порожнинах серця, є значним фактором ризику емболізації судинного басейну головного мозку (частіше системи середньої мозкової артерії) (табл. 3).

Згідно з результатами наших досліджень, кількість неврологічних ускладнень безпосередньо залежить від часу ШК. Пацієнти, у яких час ШК перевищував 160 хв, у 85,7 % випадків мали неврологічні ускладнення, із них у 28,6 % виникло ГПМК

Таблиця 1

Частота неврологічних подій у пацієнтів після операцій зі штучним кровообігом, n=2223

Показник	Кількість пацієнтів, абс. (%)
Відсутність неврологічних подій	1425 (64,1)
Легка когнітивна дисфункція	533 (24,0)
Енцефалопатія	230 (10,3)
Інсульт	35 (1,6)

Вплив віку на розвиток неврологічних ускладнень, n=2223, абс. (%)

Вік	Кількість пацієнтів, n=2223	Енцефалопатія, n=110	ГПМК, n=35
< 65 років	1070 (48,1)	24 (2,2)	7 (0,7)
65–75 років	715 (32,2)	24 (3,4)	11 (1,5)
> 75 років	438 (19,7)	62 (14,2)	17 (3,8)

Таблиця 2

Залежність неврологічних ускладнень від супровідних захворювань хворого, абс. (%)

Ускладнення	Кількість пацієнтів	Енцефалопатія	ГПМК
Цукровий діабет (тип 1 або 2)	543 (24,4)	64 (11,8)	9 (1,7)
Гіпертонічна хвороба	835 (37,6)	36 (4,3)	8 (1,0)
Миготлива аритмія	466 (21,0)	10 (0,44)	11 (2,4)

за ішемічним типом. Істотними моментами, що призводять до розвитку неврологічних порушень під час ШК, слід вважати зниження церебральної перфузії, недостатній середній артеріальний тиск, неппульсуючий кровотік. Кількість неврологічних ускладнень збільшується у 2–3 рази при виконанні комбінованих процедур порівняно з АКШ (табл. 4).

До додаткових факторів ризику розвитку неврологічних порушень належать: атероматоз аорти, хвороба периферичних судин, наявність внутрішньосерцевих тромбів, операції з ШК в анамнезі, а також інфекційний ендокардит. Найбільш грізним станом є поширений атероматоз аорти, тому в профілактиці емболій судин головного мозку (СГМ) атероматозним детритом велике значення має дотримання хірургом прийомів техніки недоторканності до аорти (“no-touch technique”). Висока частота емболізації СГМ вегетаціями спостерігається також у хворих з інфекційним ендокардитом (табл. 5).

Наші дані підтверджують, що кількість енцефалопатій у пацієнтів з ФВ ЛШ < 30 % приблизно удвічі, а ГПМК — утричі більша, ніж у пацієнтів з більш високою ФВ ЛЖ. Низька скоротливість серця є одним з найважливіших факторів, що визначають розвиток тих чи інших церебральних ускладнень. Фактором ризику розвитку кардіоемболічного інфаркту мозку є падіння ФВ ЛШ менше 30 %. Крім того, дана патологія майже завжди супроводжується клінічними проявами дисциркуляторної та метаболічної енцефалопатії. Низька ФВ ЛШ є значущим предиктором операційної летальності у пацієнтів з операціями зі ШК (табл. 6).

Механізмами, що впливають на виникнення неврологічних ускладнень, є емболізація, гіперперфузія, запалення. Тривалість ШК і нестабільність гемодинаміки відіграють ключову роль у розвитку неврологічних ускладнень.

Таблиця 4

**Вплив часу штучного кровообігу
на частоту неврологічних ускладнень, абс. (%)**

Час ШК, хв	Кількість пацієнтів, n=2223	Енцефалопатія, n=230	ГПМК, n=35
Менше 90	1903	137 (7,2)	22 (1,2)
Більше 90	201	43 (21,4)	3 (1,5)
Більше 140	98	38 (38,8)	4 (4,1)
Більше 160	21	12 (57,1)	6 (28,6)

Таблиця 5

**Додаткові фактори ризику неврологічних ускладнень
при операціях зі штучним кровообігом, абс. (%)**

Ускладнення	Кількість пацієнтів	ГПМК
Атероматоз аорти	167	11 (6,6)
Хвороба периферичних судин	438	7 (1,6)
Внутрішньосерцеві тромби	264	4 (1,5)
Операції з ШК в анамнезі	54	2 (3,8)
Інфекційний ендокардит	63	4 (6,3)

**Показник фракції викиду
лівого шлуночка як предиктор
неврологічних ускладнень, абс. (%)**

Показник	ФВ ЛШ	
	від 30 до 40 %	< 30 %
Кількість пацієнтів	1778 (80,0)	445 (20,0)
Енцефалопатія	153 (8,6)	77 (17,3)
ГПМК	21 (1,2)	14 (3,1)

Факторами, що призводять до ушкодження головного мозку на інтраопераційному етапі, є такі:

- атероматозні бляшки висхідної аорти та її дуги;
- цереброваскулярні захворювання;
- зміни церебральної авторегуляції;
- гіпотензія;
- повітряна емболія;
- порушення венозного відтоку під час ШК;
- поверхня контуру АШК;
- реінфузія ранової крові;
- гіпертермія;
- гіпоксія.

Основний фактор ризику розвитку неврологічних ускладнень — атероемболізм з атероматозної висхідної аорти та її дуги (38–41 %). За даними літератури, у пацієнтів після 74 років у 20 % випадків спостерігається тяжкий атероматоз. Для його визначення використовується трансезофагеальна ехокардіографія або інтраопераційне епіаортальне сканування, що є більш надійною методикою. Показанням до зміни хірургічної техніки (місце канюляції, місця анастомозів, “no touch” техніка, протезування висхідної аорти) є великі бляшки (5 мм і більше) [1; 2].

Церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) як під час ШК, так і в післяопераційному періоді є найважливішим показником, що забезпечує функціонування головного мозку. Порушення перфузії збільшує шанс ішемічного ушкодження мозку. Прийнятні цифри артеріального тиску під час ШК знижують ризик розвитку неврологічних ускладнень. Низький АТ під час гіпотермічної фази ШК, імовірно, не призводить до ішемії за відсутності цереброваскулярної патології. Підвищення тиску у верхній порожнистій вені (канюля, хірургічна дислокація серця) призводить до зниження ЦПТ і набряку мозку, якщо вони нерозпізнані — до ішемії та некрозу. Агресивна антиаритмічна терапія і контроль АТ покращують неврологічний результат після кардіохірургічних операцій [4; 8].

Гіпотермія знижує ступінь ішемії мозку, зменшуючи швидкість його метаболізму. Таким чином, легка гіпотермія захищає мозок, переважно супресуючи утилізацію енергії для підтримки клітинної цілісності. Точний рівень гіпотермії (28 або 32 °С) невідомий. Церебральна гіпертермія під час фази зігрівання може погіршувати існуюче раніше ушкодження мозку і сприяти виникненню нових ушкоджень. Достовірно доведено, що у літніх пацієнтів до когнітивних порушень призводить швидке зігрівання після ШК.

Інсульт в анамнезі є грізним фактором ризику розвитку нового інсульту [4; 7].

Сучасна характеристика популяції кардіохірургічних пацієнтів така:

1. Стеноз сонних артерій середнього ступеня (більше 50 %) мають 17–22 % пацієнтів, ризик інсульту становить 10 %.
2. Тяжкий стеноз сонних артерій (більше 80 %) мають 6–12 % пацієнтів, ризик інсульту — 11–19 %.
3. Білатеральні стенози сонних артерій виявляються рідко, ризик інсульту — більше 20 %.

З віком бляшка у стінці артерії збільшується. З ростом бляшки просвіт артерії звужується, що, в свою чергу, призводить до зниження кровотоку по сонних артеріях. Каротидна ендартеректомія — це операція, що полягає у видаленні атеросклеротичної бляшки з сонної артерії з відновленням кровотоку. Ендартеректомія не є профілактикою неврологічних ускладнень. Стеноз сонних артерій свідчить про наявність атеросклерозу аорти і внутрішньомозкових судин [9].

Визначено низку факторів ризику виникнення післяопераційної енцефалопатії:

- цереброваскулярні захворювання в анамнезі;
- хвороба периферичних судин;
- фібриляція передсердь;
- цукровий діабет;
- ФВ ЛШ < 30 %;
- кардіогенний шок до операції;
- ургентна операція;
- інтраопераційна гемодіфільтрація;
- час операції понад 3 год;
- масивні гемотрансфузії після операції.

Згідно з даними літератури, незалежними предикторами фатальних серцевих «порушень» у післяопераційному періоді хірургічної ревазуляризації міокарда є: низька ФВ ЛШ (менше 30 %), вік хворих > 75 років, наявність в анамнезі ЦД та інших супровідних захворювань [3].

Цукровий діабет на 30–40 % збільшує частоту інсультів та енцефалопатій у пацієнтів після ШК, внаслідок цього відбувається збільшення часу перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Нормоглікемія є метою в періопераційному періоді (менше 8,3 ммоль/л). Постійна внутрішньовенна інфузія інсуліну має протективний ефект. Для кожного 1 ммоль/л вище 6,1 ммоль/л рівня глюкози ризик інсульту, інфаркту міокарда, септичних ускладнень збільшується на 17 %.

Найбільш дієвим методом боротьби з неврологічними ускладненнями є їх профілактика. Розроблена клінічна стратегія зменшення неврологічних порушень у кардіохірургії. До основних її цілей належать:

- ранній і агресивний контроль гемодинамічної нестабільності;
- періопераційна глікемія менше 200 мг/дл (11 ммоль/л);
- рутинне епіаортальне сканування перед маніпуляціями на висхідній аорті;
- скасування маніпуляцій на висхідній аорті при тяжкому атероматозі;
- підтримка адекватного церебрального перфузійного тиску (нейромоніторинг, церебральна оксиметрія).

Також існують рекомендації щодо мінімізації негативних ефектів апарата ШК і власне самої процедури.

Рекомендовано:

1. Уникати реінфузії необробленої ранової крові, використовувати cell-saver для обробки крові з кардіотомічного розрізу при поверненні до контуру (вміст жирових частинок зменшується з 87 до 45 %).

2. Моніторувати церебральний венозний тиск за допомогою центрального венозного катетера або порта катетера легеневої артерії.

3. Контролювати рН, рСО₂ під час гіпотермічної фази ШК.

4. Уникати артеріальної вхідної температури понад 37 °С.

5. Використовувати мембранний оксигенатор і 40-мікронний фільтр артеріальної лінії (фільтр в артеріальній магістралі зменшує на 58,9 % кількість мікроем-

болічних сигналів, що реєструються за допомогою транскраніальної доплерографії).

6. Використовувати “surface-modified” і “reduced-area” контури АШК.

7. Застосовувати в контурі (після фільтра) динамічні вловлювачі бульбашок для видалення газоподібних мікроемболів.

8. Користуватися жировими фільтрами (зниження жирових частинок на 40 %, а також рівня лейкоцитів, тромбоцитарних агрегатів).

9. Підтримувати ЦПТ більше 60 мм рт. ст.

Основними методами профілактики неврологічних ускладнень, що проводяться нами пацієнтам у післяопераційному періоді при операціях із ШК, є:

— адекватний клінічний контроль (своєчасна діагностика рецидиву стенокардії та безболівої ішемії, контроль артеріального тиску, динаміка неврологічного статусу);

— своєчасне прийняття рішення про інвазивну та спеціальну діагностику (селективна шунтографія, МРТ або ангіографія сонних артерій);

— безперервна й адекватна антитромботична терапія (антиагреганти: аспірин, клопідогрель, аспірин + клопідогрель, при показаннях — непрямі антикоагулянти, за необхідності — антиагреганти + антикоагулянти);

— агресивна гіполіпідемічна терапія.

Висновки

Сьогодні не існує ефективних медикаментозних засобів для профілактики розвитку неврологічних ускладнень. Лікування інсульту, що ускладнив післяопераційний період, є копітким, тривалим і не завжди ефективним процесом.

Таким чином, цінними є будь-які заходи, що дозволяють знизити частоту розвитку церебральних ускладнень. До них належать висока клінічна настороженість, оцінка та мінімізація факторів ризику, а також засоби запобігання факторам ризику, які можна модифікувати.

Профілактика, повноцінне обстеження, раннє виявлення та своєчасно розпочате лікування дозволяють зменшити кількість пацієнтів з дисфункцією центральної нервової системи, а також знизити летальність у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на відкритому серці в умовах штучного кровообігу.

Підтримка адекватного волемічного статусу та перфузійного тиску в судинах периферичних органів, передопераційна оптимізація функції нирок, уникнення нефротоксичних впливів, хірургічна техніка і вкорочення часу ШК сьогодні є оптимальним розв’язанням даної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Goto T. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery / T. Goto, K. Maekawa // *Journal of Anesthesia*. – 2014. – Vol. 28 (2). – P. 242–249.

2. *Minimized* extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting / D. Reineke, B. Winkler, T. Konig [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 68–73.

3. Дюба Д. Ш. Предиктори раних когнитивних порушень у больних в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования / Д. Ш. Дюба // *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. – 2013. – № 2 (1). – С. 35–38.

4. *A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without car-*

diopulmonary bypass / W. F. Kok, A. E. van Harten, B. M. Koene [et al.] // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69 (6). – P. 613–622.

5. *Cognitive dysfunction after cardiac surgery* / K. Szwed, M. Bieliński, W. Drozd [et al.] // *Psychiatria polska*. – 2012. – Vol. 46 (3). – P. 473–482.

6. *Профілактика неврологічних ускладнень в серцево-судинистій хірургії* / Л. А. Бокерія, І. Ю. Сигаєв, Н. А. Дарвіш [и др.] // *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. – 2013. – № 2 (1). – С. 80–84.

7. *Risk of stroke after coronary artery bypass grafting effect of age and comorbidities* / Charlotte Me'rie, Lars Køber, Peter Skov Olsen [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 38–43.

8. *Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias* / J. T. Moroney, E. Bagiella, D.W. Desmond [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 49, N 4. – P. 1096–1105.

9. *Selenes O. A. Neuropsychological outcomes after coronary artery bypass grafting* / O. A. Selenes, R. F. Gottesman // *Journal of international neuropsychological society*. – 2010. – N 16 (2). – P. 221–226.

REFERENCES

1. Goto T., Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Journal of Anesthesia* 2014; 28 (2): 242-249.

2. Reineke D., Winkler B., Konig T., Meszaros K., Sodeck G., Schonhoff F., Erdoes G., Czerny M., Carrel T. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2015; 20 (1): 68-73.

3. Dyuba D.Sh. Predictors of early cognitive disorders in postoperative period coronary artery bypass grafting. *Zhurnal neurologiyi im. B. M. Mankovskogo* 2013; 2 (1): 35-38.

4. Kok W.F., van Harten A.E., Koene B.M., Mariani M.A., Koerts J., Tucha O., Absalom A.R., Scheeren T.W. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2014; 69 (6): 613-622.

5. Szwed K., Bieliński M., Drozd W., Pawliszak W., Hoffmann A., Anisimowicz L., Borkowska A. Cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Psychiatria polska* 2012; 46 (3): 473-482.

6. Bokeriya L.A., Sigaev I.Yu., Darvish N.A., Makarenko V.N., Shumilina M.V. Prevention of neurological complications in cardiovascular surgery. *Zhurnal neurologiyi im. B. M. Mankovskogo* 2013; 2 (1): 80-84.

7. Charlotte M'rie, Lars Køber, Peter Skov Olsen, Charlotte Andersson, Jan Skov Jensen, Christian Torp-Pedersen. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting effect of age and comorbidities. *Stroke* 2012 (43): 38-43.

8. Moroney J.T., Bagiella E., Desmond D.W., Hachinski V.C., Molsa P.K. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 2013; 49 (4): 1096-1105.

9. Selenes O.A., Gottesman R.F. Neuropsychological outcomes after coronary artery bypass grafting. *Journal of international neuropsychological society* 2010; 16 (2): 221-226.

Надійшла 17.06.2015

Рецензент канд. мед. наук, доц. Ю. І. Карпенко

Л. О. Мальцева, Д. В. Базиленко

СЕПСИС-АССОЦІЙОВАНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ У ФОРМУВАННІ СИНДРОМУ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМ СЕПСИСОМ І СЕПТИЧНИМ ШОКОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, Україна

УДК 618.31.-021.3-06-08-039.711.72

Л. А. Мальцева, Д. В. Базиленко

СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Актуальность. Мозговая дисфункция в 70 % случаев является одним из первых симптомов сепсис-ассоциированного синдрома полиорганной недостаточности до клинических проявлений в других системах жизнеобеспечения.

Цель исследования — изучение роли сепсис-ассоциированной энцефалопатии в формировании синдрома полиорганной недостаточности у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Оценка тяжести состояния и прогноз исхода, помимо классических критериев, осуществлялись с помощью шкалы Sepsis Severity Score.

Результаты исследования. Анализируя вышеизложенное, можно отметить, что при поступлении в отделение интенсивной терапии сепсиса исследуемые пациенты находились в состоянии синдрома полиорганной недостаточности. Наиболее характерными ее составляющими были сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность. Положение усугублялось выраженной сопутствующей патологией и тем, что средний возраст исследуемых превышал 60 лет. Среди исследуемых 71 % пациентов имели ту или иную степень нарушения сознания. Следовательно, во всех случаях исходно имела место функциональная недостаточность 4–5 систем, что прогнозировало по шкале SSS вероятность летального исхода и было подтверждено конечным результатом.

Выводы. Sepsis Severity Score точно оценивает возможность госпитальной летальности в случаях наличия у пациентов тяжелого сепсиса и септического шока. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия может выступать как независимый предиктор летальности при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Степень ее выраженности соответствует тяжести септического процесса.

Ключевые слова: сепсис, Sepsis Severity Score, сепсис-ассоциированная энцефалопатия.

UDC 618.31.-021.3-06-08-039.711.72

L. O. Maltseva, D. V. Bazylenko

SEPSIS-ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY IN FORMING A SYNDROME OF POLYORGANIC INSUFFICIENCY OF PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

The purpose of study is to assess the severity of the condition and outcome prognosis in severe sepsis and septic shock by using scale Sepsis Severity Score (SSS).

Materials and methods. It was performed a retrospective analysis of 50 case histories of patients with severe sepsis and septic shock who were treated in the inten-

sive care unit in 2013–2014. Assessment of the status and outcome of the disease addition to the classic criteria included the use of scales SSS.

Results. Indications for hospitalization of patients in the intensive care unit for sepsis are manifestations of systemic inflammatory response syndrome plus septic focus, available or perceived. At admission manifestations of systemic inflammatory response syndrome (two or more symptoms) occurred in 86.94% of cases. Septic pathology character can be represented as follows: necrotic pancreatitis — 22.5%, gangrene of the lower extremities — 15%, nosocomial pneumonia — 10%, peritonitis — 10%, mandible osteomyelitis — 10%, boil perineum — 7.5% paraproctitis — 5%, phlegmon of the floor of the mouth — 5%, over — and subhepatic abscesses — 5%, other lesions — 12%. In accordance with the scale of SSS, cardio-vascular failure in admission was registered in 74% of cases, in 68% there was no reaction to the liquid resuscitation. In our study, cardiovascular failure with elevated lactate, despite the record liquid resuscitation crystalloid, colloid, vasopressor therapy, corticosteroids was not accompanied by adequate physiological response to the intensive care. Respiratory insufficiency at baseline occurred in 76% of cases, on MLV were 41% of all patients and 54% of patients admitted to hospital with acute respiratory failure (ARF); $\text{SaO}_2 < 95\%$ occurred in 18% of the total patients and 23% of cases of ARF; FiO_2 of 1.0 was required in 12% of the total patients and 15% of patients with ARF. Renal failure at admission occurred in 65% of cases, the concentration of creatinine above the upper normal values at 203.15%. Hepatic failure occurred initially in 35% of cases, the concentration of total bilirubin was higher by 112.4%. In the analysis of glycemia found that blood glucose < 2.2 mmol/l observed in 12%, > 10 mmol/L in 41% of patients, of which 89% of patients had diabetes mellitus type II. Wherein hyperglycemia may indicate a normal reaction to stress. Chills or shivering initially occurred in 6% of cases, medication sleep in 12% of cases. Initially GCS score 15 (clear conscience) were in 29%, GCS score 13 (light stun) — 18%, GCS score 8 (moderate coma) — 12% and GCS score 4 (deep coma) — 6% of patients.

Conclusions. In this way on admission to the intensive care unit for sepsis patients studied were in multiple organ dysfunction syndrome. The most characteristic of its components were cardiovascular, respiratory, renal and hepatic insufficiency. The situation was aggravated by severe concomitant diseases and the fact that the average age — over 60 years, 54% of patients had some degree of impaired consciousness. Consequently, in all cases, initially occurred failure are four systems that SSS scale predicted probability of death and the final result was confirmed.

It was found the place of sepsis-associated encephalopathy in forming a syndrome of multiorgan insufficiency in patients with severe sepsis and septic shock.

Key words: sepsis, Sepsis Severity Score, sepsis-associated encephalopathy.

Вступ

Сепсис-асоційована енцефалопатія (Sepsis-associated encephalopathy, SAE) — це мультифокальне порушення функцій головного мозку за умови наявності інфекції, що супроводжується проявами системного запалення, але без клінічних або лабораторних доказів прямої причетності інфекції до ушкодження головного мозку [1]. Дисфункція мозку в 70 % випадків є однією з перших ознак сепсис-асоційованого синдрому поліорганної недостатності, що розвивається ще до клінічних проявів у інших системах життєзабезпечення [2].

Патофізіологія SAE має багатофакторний характер. Доцільно представити найбільш суттєві моделі її механізмів: ушкодження гематоенцефалічного бар'єра [3]; розлад механізмів цереброваскулярної авторегуляції [4]; порушення функціональ-

них можливостей активованого протеїну С [5]; вплив на центральну нервову систему (ЦНС) підвищеного внутрішньочервонного тиску [6].

При SAE спостерігається збільшення співвідношення ароматичних амінокислот у плазмі крові й амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Підвищений катаболізм білка та підвищене використання як джерела енергії амінокислот з розгалуженим ланцюгом супроводжуються надходженням у кров значної кількості ароматичних амінокислот. Зниження рівня амінокислот з розгалуженим ланцюгом у плазмі сприяє надходженню і нагромадженню в ЦНС ароматичних амінокислот, які використовують аналогічну з амінокислотами з розгалуженим ланцюгом транспортну систему при проходженні через гематоенцефалічний бар'єр.

У ЦНС фенілаланін гальмує тирозин-3-монооксигеназу, що блокує шлях синтезу нормальних трансмітерів допаміну і норадреналіну. У результаті метаболізм вихідних сполук проходить альтернативним шляхом з нагромадженням у ЦНС хибних нейротрансмітерів: актопаміну, фенілетилаламіну, тираміну.

Хибні нейротрансмітери і продукт метаболізму триптофану — серотонін, що має інгібіторні властивості, викликають пригнічення ЦНС, виснаження мозку, розвиток SAE [1].

Метою даного дослідження є вивчення ролі сепсис-асоційованої енцефалопатії у формуванні синдрому поліорганної недостатності у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено ретроспективний аналіз 50 історій хвороб пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком, які перебували на лікуванні в КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» (головний лікар — д-р мед. наук, проф. С. А. Риженко) у відділенні інтенсивної терапії сепсису в 2013–2014 рр.

Оцінку тяжкості стану та прогноз кінцевого результату, окрім класичних критеріїв, здійснювали за допомогою шкали SSS, створеної шляхом сумачії індивідуальних критеріїв, заснованих на клінічній характеристиці пацієнтів і застосуванні цільової терапії.

Предметом вивчення для створення SSS стали пацієнти, внесені до бази SSC, починаючи з 1 січня 2005 р. по 31 грудня 2009 р. — 27 836 хворих із 218 лікарень, розташованих у 18 країнах світу. Проте у 4408 пацієнтів первинно не був визначений рівень лактату крові. Оскільки цей показник вважався маркером кінцевого результату, ці суб'єкти були виключені з дослідження. У результаті група пацієнтів, включених у дослідження для створення моделі SSS, становила 23 428 осіб. І хоча ця кількість максимально наближена до SAPS (22 791), вона менша, ніж при зіставленні моделей APACHE IV (131 618) або MPM III (124 885). Найбільш суттєвими обмеженнями є вік і супровідна патологія. Одна з переваг цієї шкали — різносторонність підходів. Шкала SSS включає 34 критерії. Це було встановлено для уникнення помилок. Кількість критеріїв SSS менша, ніж в APACHE IV (1492), але більша, ніж у SAPS 3 (20) і MPM III (16). Для оцінки тяжкості стану в інтенсивній терапії використовуються різні шкали, основними серед яких є APACHE II, SOFA, SAPS II, MPM та ін. М. J. Vassar et al. [7] повідомили, що жодна з цих шкал не була прийнятною при політравмі без тяжкої черепно-мозкової травми.

Аналогічні дані були отримані D. Y. Cho et al. [8] для APACHE II і APACHE III. Y. Arabi et al. [9] порівнювали застосування чотирьох оцінних шкал (APACHE II,

SAPS II, MPM II₀, MPM II₂₄) з SAPS II та MPM II₂₄ вибірково для септичних пацієнтів. Автори повідомили про прийнятну різносторонність підходів усіх шести моделей. Проте погане калібрування спостерігалось у чотирьох стандартних шкалах.

Окрім того, К. М. Но [10] з'ясував, що супровідна патологія в APACHE II обмежена в прогностичній оцінці тяжкості стану і мінімально задіяна у підходах між тими, хто вижив і помер. Недоліком усіх оцінювальних шкал, у тому числі й SSS, є неможливість оцінки віддалених результатів (після виписування з відділення інтенсивної терапії). Шкала SSS не враховує пацієнтів, померлих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії у перші 24 год з моменту госпіталізації. За даними E. Azoulay et al. [11], відмова від проведення ресусцитації є незалежним предиктором смерті.

Модель SSS є прийнятною виключно для септичних пацієнтів, тимчасом як інші шкали застосовують для всіх інших груп пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Шкала оцінки тяжкості сепсису (SSS) точно оцінює можливість лікарняної летальності у разі наявності у пацієнтів тяжкого сепсису та септичного шоку.

Результати дослідження та їх обговорення

Показанням до госпіталізації пацієнтів до відділення інтенсивної терапії сепсису були прояви синдрому системної запальної відповіді (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) з наявним або передбачуваним септичним вогнищем. При госпіталізації прояви SIRS (дві ознаки та більше) мали місце у 86,9 % випадків. Характер септичної патології можна представити таким чином: некротичний панкреатит — 22,5 %; гангрена нижніх кінцівок — 15 %; негоспітальна пневмонія — 10 %; перитоніт — 10 %; остеомієліт нижньої щелепи — 10 %; фурункул промежини — 7,5 %; парапроктит — 5 %; флегмона дна ротової порожнини — 5 %; над- і підпличіткові абсцеси — 5 %; інші вогнища — 12 %.

Коморбідні стани траплялись у 100 % випадків: ішемічна хвороба серця — 53,2 %, цукровий діабет II типу — 13,6 %, хронічний бронхіт — 9,1 %, цироз печінки — 4,6 %, хронічний гастрит — 2,3 %, стан після гострого порушення мозкового кровообігу — 2,3 %, хронічний панкреатит — 2,3 %, інші стани — 12 % випадків.

Середній вік пацієнтів становив (60,3±2,1) року; чоловіків було 52,5 % (середній вік (62,1±3,1) року), а жінок — 47,5 % (середній вік (58,7±1,2) року).

Ключові етапи діагностики й інтенсивної терапії сепсису проводились у пацієнтів, виходячи з основних положень Міжнародних рекомендацій з інтенсивної терапії тяжкого сепсису і септичного шоку (2012).

Згідно зі шкалою SSS, серцево-судинна недостатність при госпіталізації зареєстрована в 74 % випадків, у 68 % — була відсутня реакція на проведення рідинної ресусцитації. При цьому 50 % пацієнтів вводили > 20 мл/кг рідини, 18 % — < 20 мл/кг. Рідинне навантаження у 49 % пацієнтів супроводжувалося вазопресорною терапією, у тому числі один вазопресор вводили 80 % хворих, два вазопресори — 20 %. У 69,4 % госпіталізованих рівень лактату становив > 4 ммоль/л. У результаті нашого дослідження було встановлено, що серцево-судинна недостатність з підвищеним лактатом, незважаючи на проведення протокольованої ресусцитації кристалоїдами, колоїдами, вазопресорної терапії, введення кортикостероїдів, не супроводжувалась адекватною фізіологічною відповіддю на дану інтенсивну терапію.

Дихальну недостатність початково було виявлено у 76 % випадків, на мінімальній вентиляції легень знаходились 41 % усіх досліджуваних і 54 % — серед пацієнтів, що надійшли з гострою дихальною недостатністю. Встановлено, що $\text{SaO}_2 < 95\%$ мала місце у 18 % усіх хворих і в 23 % випадків гострої дихальної недостатності. FiO_2 з показником, що дорівнював 1, було необхідно 12 % з усіх госпіталізованих і в 15 % випадків — хворим з гострою дихальною недостатністю.

Ниркова недостатність при госпіталізації була виявлена у 65 % хворих, при цьому концентрація креатиніну крові перевищувала верхню межу норми на 203,15 %. Печінкова недостатність діагностована у 35 % пацієнтів з концентрацією загального білірубіну крові вищою на 112,4 %.

При аналізі глікемії встановлено, що рівень глюкози крові був $< 2,2$ ммоль/л у 12 % пацієнтів, а > 10 ммоль/л — у 41 % хворих, з яких 89 % страждали на цукровий діабет 2 типу. Водночас не можна виключити, що гіперглікемія могла свідчити про нормальну реакцію на стрес.

Шкала ком Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS) свідчила про те, що 29 % усіх госпіталізованих початково набрали 15 балів (ясна свідомість), 13 балів (легке оглушення) отримали 18 % хворих, 10 балів (сопор) — 18 %, 8 балів (помірна кома) — 12 % і 4 бали (глибока кома) — 6 % пацієнтів. Відповідно 71 % досліджуваних мали при надходженні церебральну дисфункцію і церебральну недостатність. Тяжкість сепсис-асоційованої дисфункції/недостатності коливалась від легкого оглушення і/або дезорієнтації до глибокої коми і корелювала з тяжкістю септичного процесу.

Остуду або тремтіння зафіксовано у 6 % випадків, медикаментозний сон — у 12 %. У стані медикаментозного сну знаходились хворі, які надійшли з операційної зали після етапної або повної санації відповідного септичного вогнища. Практично усі вони при виході зі стану медикаментозного сну впадали в післяопераційний делірій (ПД). Кожний пацієнт був оцінений нами на наявність делірію і розладів психіки (Statistical Manual of Mental Disorders IV) [12].

Потім, згідно з даними F. Vilotta et al. (2013), здійснювали ідентифікацію факторів ризику ПД, категоризацію їх за вибором часу спостереження (перед-, інтра- і післяопераційні етапи) і клінічним впливом. Предиктори та доопераційні фактори ризику ПД були категоризовані на три групи: демографія; супровідні захворювання і пов'язані з операцією та анестезією (вік, освіта, лабораторні аномалії, куріння, профілактична премедикація бензодіазепінами тощо). Інтраопераційні фактори ризику були категоризовані на дві групи: пов'язані з тривалістю і типом оперативного втручання; пов'язані з анестезіологічною підтримкою: анемія, застосування опіоїдів, інтраопераційна гіпотензія та ін. Післяопераційні фактори ризику включали різноманітні патофізіологічні та специфічні особливості: надходження до відділення інтенсивної терапії; низький серцевий викид, що потребував інфузії інотропів; фібриляція передсердь, що виникла; етапи гіпоксії; використання наркотичних анальгезивних засобів; невідповідне харчування; сенсорна депривація тощо. У проведеному дослідженні домінували перед- та інтраопераційні фактори ризику ПД.

У пацієнтів, що знаходилися в стані медикаментозного сну, оцінку неврологічного статусу здійснювали з використанням шкали FOUR (Full outline of unresponsiveness) [13; 14]. Шкала оцінює вираженість окорухових порушень, знічних рефлексів, рухових реакцій пацієнта і його дихального патерну з послідовним прогнозом за шкалою Ранкін. Як і GCS, шкала FOUR проста у використанні, вона добре відтворювана, але на відміну від GCS, може використовуватись при афазії, в інтубованих пацієнтів і при синдромі «замкнутої людини» (locked-in-синдром). Крім

того, шкала FOUR оцінює сегментарно-стовбурові рефлекси. Рутинно використовується в клініці Mayo, де і була розроблена [15].

Ефективна ідентифікація, профілактика та лікування факторів ризику лежать в основі ПД. Спеціалізована періопераційна профілактика, яка охоплює вибір лікарських засобів, що використовуються для профілактичної премедикації; адекватна стратегія анестезії; кваліфіковане спостереження за диханням, системною гемодинамікою; точна комунікація штату; щоденне переривання седації; легкі рівні седації в післяопераційному періоді — усе це зменшує інцидентність і клінічний вплив ПД.

Аналізуючи вищесказане, можна зазначити, що при госпіталізації до відділення інтенсивної терапії сепсису досліджувані хворі перебували у стані синдрому поліорганної недостатності. Найбільш характерними її складовими були серцево-судинна, дихальна, ниркова та печінкова недостатність. Стан пацієнтів погіршувала виражена супровідна патологія і те, що середній вік перевищував 60 років. У 71 % хворих визначався той чи інший ступінь порушення свідомості. Відповідно в усіх випадках початково мала місце функціональна недостатність 4–5 систем, що прогнозувало за шкалою SSS ймовірність летального кінця хворих і було підтверджено кінцевим результатом.

Висновки

Sepsis Severity Score точно оцінює можливість лікарняної смертності у разі наявності у пацієнтів тяжкого сепсису та септичного шоку.

Сепсис-асоційована енцефалопатія може бути незалежним предиктором летальності при тяжкому сепсисі та септичному шоці. Ступінь її вираженості відповідає тяжкості септичного процесу.

Sepsis Severity Score може бути включена в стандарти аудиту тяжкого сепсису та септичного шоку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Wilson J. X.* Sepsis-associated encephalopathy: evolving concept / J. X. Wilson, G. B. Young // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2003. – Vol. 30. – P. 98–105.
2. *Nagaratnam N.* Multiple cerebral in facts following septic shock encephalopathy / N. Nagaratnam, V. Brakoulis // *J. Clin. Neuros.* – 2002. – Vol. 9. – P. 473–476.
3. *Pytel P.* Pathogenesis of septic encephalopathy / P. Pytel, J. J. Alexander // *Curr Opin Neurol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 283–287.
4. *Vincent J. L.* Macrovascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology / J. L. Vincent // *Critical Care.* – 2001. – Vol. 5. – P. 1–5.
5. *Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamid test / S. Szatmari, T. Vegh, A. Cromos [et al.]* // *Critical Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. 50–57.
6. *Guarracino F.* Cerebral monitoring during cardiovascular surgery / F. Guarracino // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 50–57.
7. *Vassar M. J.* Prediction of outcome in intensive care unit trauma patients: A multicenter study of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Trauma and Injury Severity Score (TRISS), and a 24-hour intensive care unit (IVU) point system / M. J. Vassar, F. R. Jr. Zewis, J. A. Chambers // *Trauma.* – 1999. – Vol. 47. – P. 324–329.
8. *Cho D. Y.* Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome / D. Y. Cho, Y. C. Wang // *Intensive Care Med.* – 1997. – Vol. 23. – P. 77–84.
9. *Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: A prospective cohort study / Y. Arabi, N. Al Shirawi, Z. Memish [et al.]* // *Crit Care.* – 2003. – Vol. 7. – P. 116–122.

10. Ho K. M. Combining Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients / K. M. Ho // *Anaesth Intensive Care*. – 2007. – Vol. 35. – P. 515–521.
11. Outcomerea Study Group: Decisions to forgo life-sustaining therapy in ICU patients independently predict hospital death / E. Azoulay, F. Pochard, M. Garrouste-Orgeas [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2003. – Vol. 29. – P. 1895–1901.
12. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care / F. Billota, M. P. Zuretta, A. Borozdina [et al.] // *Minerva Anesthesiol*. – 2013. – Vol. 79 (9). – P. 1066–1077.
13. Popugaev K. A. New Aspects of Resuscitation in Neurology and Neurosurgery / K. A. Popugaev, I. A. Savin, A. V. Oshorov // *General Reanimatology*. – 2014. – Vol. 1. – P. 56–63.
14. Validation of a new coma scale: The FOUR Score / E. F. Wydicks, W. R. Bamlet, B. V. Maramattom [et al.] // *Ann. Neurol*. – 2005. – Vol. 58. – P. 585–593.
15. Jyer V. N. Full outline Unresponsiveness / V. N. Jyer // *Mayo Clin*. – 2009. – Vol. 84 (8). – P. 694–701.

REFERENCES

1. Wilson J.X., Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy: evolving concept. *Can. J. Neurol Sci* 2003; 30: 98-105.
2. Nagaratnam N., Brakoulias V. Multiple cerebral infarcts following septic shock encephalopathy. *J. Clin Neurosci* 2002; 9: 473-476.
3. Pytel P., Alexander J.J. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 283-287.
4. Vincent J.L. Macrovascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Critical Care* 2001; 5: 1-5.
5. Szatmari S., Vegh T., Cromos A., Hallay J. et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamid test. *Critical Care* 2010; 14: 50-57.
6. Guarracino F. Cerebral monitoring during cardiovascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 50-57.
7. Vassar M.J., Zewis F.R.Jr., Chambers J.A. Prediction of outcome in intensive care unit trauma patients: A multicenter study of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Trauma and Injury Severity Score (TRISS), and a 24-hour intensive care unit (IVU) point system. *Trauma*, 1999; 47: 324-329.
8. Cho D.Y., Wang Y.C. Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome. *Intensive Care Med*, 1997; 23: 77-84.
9. Arabi Y., Al Shirawi N., Memish Z. et al Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: A prospective cohort study. *Crit Care* 2003; 7: 116-122.
10. Ho K.M. Combining Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 515-521.
11. Azoulay E., Pochard F., Garrouste-Orgeas M. et al. Outcomerea Study Group: Decisions to forgo life-sustaining therapy in ICU patients independently predict hospital death. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1895-1901.
12. Billota F., Zuretta M.P., Borozdina A., Mizikov V.M. et al. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79 (9): 1066-1077.
13. Popugaev K.A., Savin I.A., Oshorov A.V. New Aspects of Resuscitation in Neurology and Neurosurgery. *General Reanimatology* 2014; 1: 56-63.
14. Wydicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M. et al. Validation of a new coma scale: The FOUR Score. *Ann. Neurol* 2005; 58: 585-593.
15. Jyer V.N. Full outline Unresponsiveness. *Mayo Clin* 2009; 84(8): 694-701.

Надійшла 1.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. М. Нестеренко

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ
«КЛІНІЧНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ»

1. У журналі «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 10 сторінок, огляди — до 15 сторінок, оригінальні дослідження й інші види статей — до 10 сторінок, короткі повідомлення — до 2–3 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються матеріали за такими рубриками:

- 1) оригінальні дослідження;
- 2) проблеми анестезіології та інтенсивної терапії;
- 3) клінічні випадки;
- 4) експериментальна анестезіологія;
- 5) огляди;
- 6) матеріали з'їздів, конгресів, конференцій;
- 7) проблеми медичної освіти, підготовки та перепідготовки кадрів;
- 8) ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до журналу «Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Статті вітчизняних авторів супроводжуються направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій, які раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервала на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Times New Roman (Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська — для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- 1) індекс УДК;
- 2) ініціали та прізвище автора (авторів);
- 3) назва статті;
- 4) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- 5) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- 6) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- 7) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- 8) формулювання мети статті (постановка завдання);
- 9) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- 10) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- 11) література;
- 12) два резюме — російською мовою обсягом 600–800 друкованих знаків (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1200–1800 друкованих знаків (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальнозживаними.

12. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

13. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

14. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

15. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

16. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49-53. Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina A.A., Usol'tseva N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважимо: у списку латиницею потрібно вказувати всіх авторів літературного джерела, на яке посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

17. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582–97 і ГОСТ 7.12–93.

18. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графіка виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

24. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

25. Статті для публікації направляти за адресою: Щербакову С. С., вул. Софіївська, 9, кв. 3, м. Одеса, 65082.

26. Контактний телефон 0972534256.

27. E-mail: aicjournal@gmail.com

28. Сайт aicjournal.com.ua

Редакційна колегія

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “CLINICAL ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE” JOURNAL

1. “Clinical Anesthesiology and Intensive Care” Journal publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 10 pages, reviews — up to 15 pages, original and other types of articles — up to 10 pages, short reports — up to 2–3 pages are submitted.

3. Articles which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

- 1) Original research
- 2) Actual problems of anesthesiology and intensive care
- 3) Cases from practice
- 4) Experimental anesthesiology
- 5) Reviews
- 6) Materials of congresses
- 7) Problems of medical education, training and retraining
- 8) Anniversaries

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Clinical anesthesiology and intensive care” journal, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publica-

tion of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Times New Roman (Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

7. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

8. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 600–800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1200–1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

9. The abstract in English (all abstracts) should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

10. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

11. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

12. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

13. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

14. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5 (129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabina A.A., Berezina E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translation into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

15. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–97 and GOST 7.12–93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

16. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

17. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format). Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF for-

mats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

18. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

19. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

20. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

21. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only type-setting and factual mistakes can be corrected.

22. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

23. The articles for the publication are sent to the address: Shcherbakov S. S. Sofievskaya street 9, 3, Odessa, 65082.

24. Contact number: 0972534256

25. E-mail: aicjournal@gmail.com

26. Website aicjournal.com.ua

Editorial Board



Founded in 2012
**KLINIČNA ANESTEZIOLOGIÂ
ta INTENSIVNA TERAPIÂ**
**Clinical Anesthesiology
& Intensive Care**



Founders

The Odessa National Medical University

Public Organization “The Odessa Scientific and Practical Society of Hemostasiology, Anesthesiology and Intensive Care”

Editor-in-Chief Academician NAMS of Ukraine V. M. Zaporozhan

Vice-Editor-in-Chief O. O. Tarabrin

Executive secretary S. S. Shcherbakov

Editorial Board

O. O. Budnyuk, V. E. Vansovich, A. S. Vladyka, D. G. Gavrychenko, L. S. Godlewskii, V. G. Dubinina, B. S. Zaporozhenko, Y. I. Karpenko, F. I. Kostev, Ch. M. Samama (Paris, France), V. V. Suslov, Y. V. Suhin, O. O. Tarabrin (*Vice-Editor-in-Chief*), R. O. Tkachenko, S. S. Shcherbakov (*Executive Secretary*)

Editorial Council

M. A. Georgiyants – Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine), F. S. Glumcher – Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), S. M. Gritsenko – Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education (Zaporizhzhia, Ukraine), Ch. Werner – University Clinic (Mainz, Germany), Yu. Yu. Kobelyatsky – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk, Ukraine), K. M. Lebedinskii – Ilya I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia), H. V. Llau – Catholic University of Valencia “San Vicent Martyr” (Valencia, Spain), J. Nadstawek – University Clinic of Bonn (Bonn, Germany), P. Pelosi – University of Insubriya (Varese, Italy), Ya. M. Pidhirnyy – D. Halytskyi Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine), I. I. Titov – Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine), I. I. Tyutrin – Siberian State Medical University (Tomsk, Russia), L. V. Usenko – Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk, Ukraine), V. I. Cherny – Donetsk National Medical University (Krasnyi Liman, Ukraine), Ye. Chumachenko – Hospital Center “Euro-Seine” (Paris, France), S. Shandru – Nikolae Testimițanu State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova), Ye. M. Shifman – V. I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

